



Análisis psicofisiológico de las alteraciones atencionales en TDAH adultos



Alumna: **Macarena García-Valdecasas Colell**

Directores:

Dr. Alejandro Galvao Carmona
Laboratorio de Neurociencia Humana
Departamento de Psicología
Universidad Loyola Andalucía(España)

Dr. Manuel Vázquez Marrufo
Unidad de Psicofisiología Humana
Departamento de Psicología Experimental
Universidad de Sevilla (España)

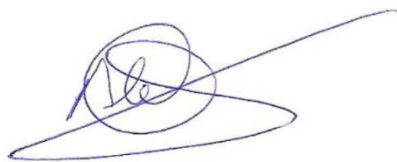
DON **ALEJANDRO GALVAO CARMONA**, DOCTOR EN PSICOLOGÍA Y PROFESOR CONTRATADO DOCTOR DEL DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD LOYOLA ANDALUCÍA, SEVILLA.

Y DON **MANUEL VÁZQUEZ MARRUFO**, DOCTOR EN FISIOLOGÍA Y BIOLOGÍA ANIMAL Y PROFESOR TITULAR DE UNIVERSIDAD DEL DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA EXPERIMENTAL DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

CERTIFICAN:

Que han dirigido y tutorizado la realización del trabajo de investigación titulado: **Análisis psicofisiológico de las alteraciones atencionales en TDAH adultos**, llevado a cabo por Doña **Macarena García-Valdecasas Colell**, alumna de doctorado del Departamento de Psicología Experimental de la Universidad de Sevilla, y avalan su defensa ante el Tribunal para la obtención del grado de Doctor en Psicología por la Universidad de Sevilla.

El presente certificado se expide en Sevilla a 17 de junio de 2018 a petición del interesado.



Fdo. Dr. **Alejandro Galvao Carmona**
Laboratorio de Neurociencia Humana
Departamento de Psicología
Universidad Loyola Andalucía(España)



Fdo. Dr. **Manuel Vázquez Marrufo**
Unidad de Psicofisiología Humana (Lab B508)
Departamento de Psicología Experimental
Universidad de Sevilla (España)

AGRADECIMIENTOS

Resulta difícil para mí expresar el sentimiento de gratitud que siento ante todas y cada una de las personas que han contribuido de una u otra forma a que este trabajo haya salido adelante después de muchos esfuerzos.

Gracias a todos ellos por su interés, apoyo y confianza depositada en mí para poder embarcarme en un proyecto de semejantes características.

Gracias a mi familia por el apoyo de estos años en esta aventura, en especial a mi marido Pablo Mochón por ser un estupendo compañero de viaje.

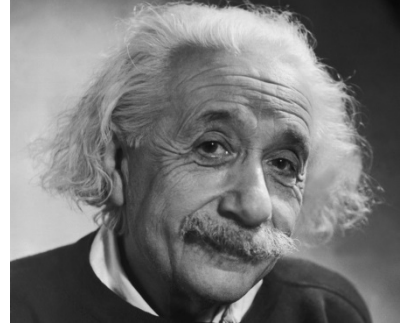
Gracias a Manuel Vázquez Marrufo por su optimismo, su trabajo inagotable, su completadisponibilidad en este proyecto y sobre todo por su gran calidad humana y por haber sido capaz de trasmitirme ese entusiasmo por la Neurofisiología y el conocimiento del funcionamiento cerebral años atrás.

Gracias al Dr. Neuhausy a su equipo en Alemania por confiar en nuestro proyecto, por su apoyo a todos los niveles, por sus consejos y propuestas.

Gracias a todos los pacientes y voluntarios que participaron en nuestro proyecto.

Por último, sería imposible para mí terminar estos agradecimientos sin mencionar al artífice principal de este trabajo, para mí una referencia científica a todos los niveles, a mi mentor y amigo Alejandro Galvao Carmona. Gracias por todo, por haber depositado tu confianza en mí, por tu inagotable entusiasmo en esta temática, por tu paciencia, por tu comprensión y cariño en cada una de las fases de este proyecto, por tu increíblemente bondadosa forma de ser y por haber compartido tu conocimiento a todos los niveles conmigo.

En definitiva, gracias por haberme brindado la posibilidad de participar en esta aventura...
¡Muchas gracias!



«La ciencia intenta conseguir que la caótica diversidad de nuestras experiencias sensoriales se corresponda con un sistema de pensamiento lógico y ordenado.

Lo importante es no dejar de hacerse preguntas.

Todos somos ignorantes, lo que ocurre es que no todos ignoramos las mismas cosas».

-Albert Einstein-

Tabla de contenidos

0.	Resumen	8
1.	Introducción.....	10
1.1.	Descripción del TDAH en adultos	10
1.1.1.	Descripción y etiología de la patología	10
1.1.2.	Signos y síntomas propios en los adultos	11
1.1.3.	Proceso diagnóstico complejo	13
1.1.4.	Comorbilidades comunes en dicha patología.....	16
1.2.	Deterioro cognitivo asociado a dicha patología.....	17
1.2.1.	Presencia de déficit atencional	17
1.2.2.	Déficit de las funciones ejecutivas.....	19
1.2.3.	Heterogeneidad de la afectación cognitiva	22
1.3.	Estudios de Neuroimagen en TDAH adulto.....	24
1.4.	El modelo atencional según Michael Posner	27
1.4.1.	La red atencional de alerta	28
1.4.2.	La red atencional de orientación	29
1.4.3.	Red atencional de control ejecutivo	32
1.5.	El paradigma del Attention Network Test (ANT).....	33
1.5.1.	Estudios de set atencional	33
1.5.2.	Paradigma de costes y beneficios de Posner.....	34
1.5.3.	Paradigma de Flancos de Eriksen.....	34
1.5.4.	Descripción del Attention Network Test (ANT)	35
1.5.5.	Attention Network Test: Aportaciones anatómicas	38

1.6.	TDAH, Attention Network Test y potenciales evocados.....	42
1.6.1.	Componentes P1 y N1.....	42
1.6.2.	Variación Contingente Negativa	46
1.6.3.	Componente P3	51
1.6.4.	TDAH y potenciales evocados.....	54
1.6.5.	TDAH, potenciales evocados y Attention Network Test.....	63
2.	Preguntas clave en este estudio	71
3.	Hipótesis y Objetivos del estudio.....	72
4.	Materiales y métodos.....	74
4.1.	Selección de la muestra	74
4.2.	Evaluación psicológica realizada	75
4.3.	Utilización del paradigma Attention Network Test	78
4.4.	Medidas conductuales utilizadas.....	80
4.5.	Procedimiento de registro electroencefalográfico.....	80
4.6.	Análisis de potenciales evocados.....	82
4.7.	Procedimientos estadísticos empleados	83
5.	Resultados obtenidos.....	85
5.1.	Datos sociodemográficos.....	85
5.2.	Medidas psicológicas analizadas	85
5.3.	Variables conductuales analizadas	87
5.4.	Análisis de la Variación Negativa Contingente	91
5.5.	Análisis del componente P1.....	100
5.6.	Análisis del componente N1	105
5.7.	Análisis del componente P3.....	115
5.8.	Análisis de correlación entre todas las variables.....	120

6.	Discusión de los resultados.....	122
6.1.	El experimento replica los resultados conductuales clásicos del ANT en el grupo control	122
6.2.	Enlentecimiento generalizado en las respuestas del grupo TDAH	122
6.3.	Diferencias específicas entre ambos grupos para las condiciones de clave.....	125
6.4.	Análisis de los Potenciales Evocados en este trabajo	126
6.4.1.	Variación Negativa Contingente	126
6.4.2.	Componente P1: similitudes en el procesamiento temprano de la información entre ambos grupos	129
6.4.3.	Componente N1: Los sujetos con TDAH podrían no beneficiarse de la presencia de claves	130
6.4.4.	Componente P3: ausencia de modulación según la congruencia de los estímulos en el grupo TDAH	131
6.5.	Descripción de los aspectos esenciales del patrón alterado en los pacientes con TDAH de nuestro estudio	133
6.6.	Análisis de las correlaciones entre variables estudiadas.....	134
6.7.	Limitaciones e investigaciones futuras	135
7.	Conclusiones del trabajo	136
8.	Bibliografía	137

0. Resumen

El estudio de la cognición humana es uno de los mayores desafíos actuales. Un aspecto crucial es obtener medidas de ésta que permitan ser estudiadas objetivamente (Polich, 1987; Vázquez-Marrufo, González-Rosa, Galvao-Carmona et al, 2013). Para comprender las bases neuronales de la cognición, se han propuesto la evaluación y análisis de los Potenciales Evocados Cognitivos en humanos durante la realización de tareas cognitivas específicas. Esto ha permitido correlacionar conducta, cognición y fisiología aumentando nuestro conocimiento sobre el cerebro humano y su funcionamiento cognitivo (Carretie-Aranguena e Iglesias-Dorado, 1997; Nowak et al, 2007). Entre todos los procesos cognitivos, **la función atencional es uno de los más estudiados en el área de la Neurociencia cognitiva humana**. Diversos modelos se han propuesto para tratar de explicarla, pero, quizás, uno de los que más importancia ha cobrado en los últimos años y más apoyo científico ha recibido ha sido el modelo propuesto por Posner y Petersen en 1990, el cual ha sido revisado y actualizado en el año 2012 por los mismos autores (Posner y Petersen, 1990; Petersen y Posner, 2012). Dicho modelo se centra en las bases neuronales de la atención visual, en concreto de la atención selectiva y la orientación de la atención. Según esta propuesta, la atención es el resultado de la interacción de tres redes que se hallan interconectadas, y a su vez conectadas con otras regiones cerebrales, participando estructuras corticales y subcorticales. Estas múltiples conexiones entre diversas estructuras son un reflejo de la interrelación de la atención con otros procesos y funciones. A las tres redes atencionales se les denomina globalmente como “red atencional de alerta o de vigilancia”, “red atencional de orientación o posterior” y “red atencional de control ejecutivo o anterior”.

En la presente tesis doctoral **planteamos el estudio del déficit atencional y el análisis de los Potenciales Evocados Cognitivos en un grupo de pacientes adultos con Trastorno por Déficit de Atención (TDAH) sin tratamiento farmacológico, apoyándonos en el modelo atencional planteado por Posner y Petersen**. Para ello, realizamos un estudio pormenorizado de un paradigma ampliamente utilizado en el estudio de la atención propuesto para evaluar las tres redes atencionales comentadas anteriormente: **el Attention Network Test (ANT)**. Para ello, se llevó a cabo un estudio de electroencefalografía de alta densidad (64 canales) en un grupo de sujetos adultos diagnosticados con TDAH y en un grupo de sujetos sanos, en el que se analizó cada uno de los componentes obtenidos en el electroencefalograma por medio de la técnica de los Potenciales Evocados Cognitivos.

Nuestro trabajo sugiere la presencia de **una ralentización conductual generalizada para el grupo de pacientes** adultos con TDAH sin tratamiento farmacológico, así como una **peor precisión de las respuestas en las condiciones de alerta y orientación de la tarea**. Igualmente, los **mecanismos de alerta y orientación atencional parecen estar alterados** en los pacientes adultos con diagnóstico de TDAH. Los **menores valores de amplitud de la CNV**, así como **los cambios topográficos** evidenciados en el análisis de nuestra muestra del presente trabajo, sugieren la presencia de dificultades relacionadas con los mecanismos de expectativa atencional en el ser humano, así como su relación con la preparación neuronal cortical de determinadas áreas para realizar un procesamiento más eficaz, apoyando la hipótesis de que los procesos de preparación motora y

sensorial podrían estar alterados en adultos diagnosticados con TDAH. Dichas **características de la CNV** podrían constituir un claro **indicador fisiológico de la presencia de déficit atencional** en dicha población clínica en etapa adulta.

En cuanto a los resultados de los potenciales evocados, para el **componente P1** en la muestra estudiada, **no se encontraron resultados significativos en la amplitud ni en la latencia** entre ambos grupos. Esto puede sugerir un nivel de procesamiento temprano similar en ambos grupos, es decir la **no afectación de áreas sensoriales primarias en dicha población clínica**, tal y como ha sido descrito anteriormente por otros grupos de investigadores.

De forma concomitante, la **reducción general de la amplitud del componente N1** para el grupo de TDAH y la **ausencia de modulación de la latencia** del mismo componente a través de las condiciones de clave, sugieren una alteración en el procesamiento de la información en **etapas tempranas del procesamiento** visual o un proceso deficitario de los mecanismos de ganancia sensorial en dicha población clínica en etapa adulta.

Finalmente, la **menor amplitud del componente P3** para el grupo de TDAH junto a las diferencias de las respuestas conductuales entre ambos grupos podría poner de manifiesto la presencia de diferentes alteraciones a nivel de los mecanismos responsables de la inhibición de respuesta y de resolución de conflicto o posiblemente pueda constituir el resultado de una asincronía en la simultaneidad de diferentes procesos indexados por este componente en la población estudiada.

La implementación de toda la metodología expuesta en la presente tesis doctoral mediante la utilización del **paradigma ANT junto con los potenciales evocados**, nos ha permitido **una mejor comprensión de la electrofisiología cerebral** ligada a los mecanismos atencionales que se ponen en marcha en el *Attention Network Test*, así como **una mejor comprensión del deterioro atencional que sufren los pacientes adultos con TDAH** y parece constituir **una herramienta útil** para estudiar mecanismos sutiles en el procesamiento de la información, así como los procesos atencionales en la población clínica adulta con TDAH.

1. Introducción

A continuación, en este apartado vamos a presentar los principales antecedentes a tratar relacionados con los objetivos de dicha tesis doctoral que se centran en el estudio del déficit atencional y el análisis de los Potenciales Evocados Cognitivos en un grupo de pacientes adultos con Trastorno por Déficit de Atención (TDAH) sin tratamiento farmacológico, apoyándonos en el modelo atencional planteado por Posner y Petersen mediante la administración del paradigma del *Attention Network Test* (ANT).

1.1. Descripción del TDAH en adultos

1.1.1. Descripción y etiología de la patología

El Trastorno por Déficit de Atención con o sin hiperactividad (TDAH) es un diagnóstico clínico basado principalmente en criterios conductuales y entendido como un trastorno del neurodesarrollo con una elevada prevalencia, tanto en la infancia como en la edad adulta, que provoca importantes alteraciones en diferentes áreas vitales del sujeto como a nivel familiar, laboral o académico (Barkley et al 1998). Dicho síndrome clínico se define con presencia de alteraciones atencionales acompañadas o no de hiperactividad y/o impulsividad. Aunque el síndrome clínico está constantemente asociado con una amplia gama de variables sociales, ambientales, neurobiológicas y genéticas, al menos hoy en día, ninguna de ellas es lo suficientemente sensible o específica para predecir y detectar el síndrome en la práctica clínica. Por lo tanto, el diagnóstico sigue siendo descriptivo, basado en la identificación de un patrón de síntomas y comportamientos que típicamente se agrupan en la población y conducen a un patrón característico de dificultades ya más a largo plazo. (Kooij et al 2010 ; Faraone et al 2006, De Graaf R et al 2008 ; Fayyad et al 2007 ; Kessler et al 2006).

Según la *American Psychiatric Association* 1994, dicho trastorno puede afectar del 3% al 8% de los niños en edad escolar y puede llegar a persistir en la etapa adulta en un 65% de los casos (Barkley et al., 2002; Biederman et al., 2006), llegando por lo tanto a afectar a alrededor de un 4 % de la población adulta global (Faraone and Biederman, 2005; Kessler et al., 2006, Polanczyk et al., 2007). En este sentido, existen datos en la actualidad que sugieren **una prevalencia del TDAH** en niños del 4-12%; de éstos, dos tercios continuarán con sintomatología en la edad adulta, de esos dos tercios parece que tan solo un 15% mantendrá el diagnóstico completo (Faraone et al 2006, Ramos-Quiroga JA et al 2012).

Dicho trastorno fue considerado un **cuadro presente únicamente en la infancia y la adolescencia**, hasta que en la década anterior se demostró que puede presentarse en el 60% de los adultos, cuyos síntomas ya comenzaron antes de los siete años (Wender et al 2001). Al parecer, tras la adolescencia se produciría una remisión clínica, o bien, podrían aparecer otras patologías comórbidas (ej. trastornos de la personalidad). Sin embargo, a partir de finales de

los años sesenta aparecieron estudios en los que se demuestra **la persistencia de los síntomas en una parte significativa de los adultos que padecían TDAH en la infancia**, lo que pone de manifiesto la cronicidad del trastorno (Quitkin F, et al 1969; Kooij Jj et al, 2005, Faraone et al 2006). El subtipo descrito que parece persistir más en **la edad adulta es el combinado**, también pueden perdurar el inatento y el hiperactivo, incluso únicamente formas más leves del trastorno (De Graaf R et al 2008; Fayyad et al 2007; Kessler et al 2006).

En cuanto a la **etiología** del TDAH parece que dicho trastorno resulta de múltiples factores **tanto genéticos como ambientales** (Chen Wu et al, 2008; Ronald A et al, 2008; Willcut EG, et al 2007). En cuanto al componente genético, la evidencia científica reciente apunta a que las anormalidades cromosómicas raras denominadas “variantes del número de copias” (ya sea por duplicación o supresión de regiones cromosómicas submicroscópicas) y “la privación severa temprana” pueden conferir riesgos de moderados a graves en el desarrollo del trastorno en algunos casos (Williams NM et al, 2010; Stevens SE et al, 2008). Estudios realizados en sujetos adoptados y en gemelos han mostrado la transmisión familiar de los síntomas del TDAH (Ronald A et al, 2008; Willcut EG, et al 2007). Así resultan **primordiales los factores genéticos** más que los riesgos ambientales compartidos, lo que da mayor soporte a considerar el TDAH como una condición persistente a lo largo de la vida (Barkley RA et al 2008; Ramos-Quiroga JA et al 2007). Tanto los factores **ambientales como los perinatales**, como la exposición a alcohol, nicotina, drogas, hipertensión arterial y estrés materno durante el embarazo, así como bajo peso al nacer se sabe poseen algún tipo de relación con el trastorno (Barkley RA et al 2008).

Finalmente señalar que al contrario de lo que comúnmente se piensa, hoy en día, existe consenso en la comunidad científica para afirmar que **el TDAH en adultos está infradiagnosticado** (Kooij et al, 2010), al considerarse durante mucho tiempo que era propio de niños y adolescentes. Sin embargo, las manifestaciones clínicas, aún similares a las de los niños, son distintas y tienen presentaciones diferentes tal y como explicaremos en los próximos apartados.

1.1.2. Signos y síntomas propios en los adultos

Una pregunta recurrente en el estudio de esta población es si el TDAH se puede delinear y limitar claramente de otras patologías con afectación cognitiva comunes y si es específico de la infancia. En este sentido hoy en día podemos afirmar que el trastorno tiene un patrón claramente definido de síntomas y características asociadas que lo hacen **único en población adulta**.

Se han establecido como **predictores en la infancia del TDAH en la edad adulta** la presencia de subtipo **combinado**, una mayor intensidad en los síntomas, la presencia de depresión o ansiedad comórbidas, antecedentes familiares de TDAH, una mayor adversidad social y psicopatología parental (Kooij et al 2010; Ramos-Quiroga JA. 2009). En la actualidad, estos predictores suelen ser subjetivos y sutiles, sin prueba biomédica que pueda confirmar su

diagnóstico por ello creemos importante el establecimiento de marcadores fisiológicos que contribuyeran al proceso diagnóstico en dicha población. Además, la dificultad del diagnóstico aumenta al ser común que los adultos tengan dificultades para recordar si sus problemas comenzaron en la infancia, ya que los síntomas tienen que iniciarse antes de los siete años como dato esencial para su diagnóstico en etapa adulta (Valdizanet al, 2009).

Al igual que ocurre en los niños con TDAH, los **adultos comparten los síntomas de la inatención, hiperactividad e impulsividad**, sin embargo de forma comórbida es común la presencia de un abanico de síntomas presentes como dificultades de memoria a corto plazo, la dificultad para la organización, problemas con rutinas, carencia de autodisciplina, comportamiento impulsivo, síntomas depresivos, baja autoestima, inquietud interior, escasa capacidad para administrar el tiempo, impaciencia y frustración e incluso unas pobres habilidades sociales(Valdizan et al en 2009).Además, parece que **la gravedad y la calidad de los síntomas del TDAH suelen cambiar durante el proceso de desarrollo**; de forma genérica podemos afirmar que los síntomas de inatención son más comunes en la edad adulta, en cuanto que los síntomas de hiperactividad e impulsividad son más comunes durante la etapa infantil (Biederman et al., 2000). Además, menos síntomas de TDAH están presentes en los jóvenes y adultos, en comparación con los que se observaron durante la infancia de los mismos pacientes (Primera et al., 2002, Wilens et al, 2002).

Las dificultades atencionales y la disfunción ejecutiva se manifiestan por la dificultad para organizarse, planificar tareas, establecer prioridades, estructurar el tiempo y terminar los proyectos o tareas asignadas (Ramos-Quiroga JA et al 2012). Por norma general, son sujetos que se distraen con facilidad, presentan dificultades para focalizar o mantener la atención y muestran olvidos y pierden objetos con frecuencia (Barkley RA et al 2008).

La hiperactividad por su parte, se manifiesta en el adulto como una *sensación interior* de inquietud motora o una dificultad para permanecer sentado o un movimiento excesivo de manos y pies. Además, dichos sujetos tienden a hablar de forma excesiva y en un tono elevado (Kooij et al 2010).

Por su parte, **los síntomas impulsivos** también pueden persistir a lo largo de la vida, y generar graves repercusiones sociales, familiares e incluso legales. Suelen mostrar dificultad para esperar su turno, responden precipitadamente e interrumpen a los demás. Las decisiones irreflexivas como cambios súbitos de trabajo, las conductas temerarias al volante, los consumos de tóxicos o adicciones y las explosiones de ira suelen ser más frecuentes en dicha población (Kooij et al 2010).

Igualmente, **la inestabilidad emocional y las dificultades en el control del temperamento** son otros síntomas que no se recogen dentro de los actuales criterios diagnósticos internacionales, pero que son frecuentes en los adultos con TDAH (Kooij et al 2010; Ramos-Quiroga JA et al 2012).

Además, los estudios de seguimiento hasta la edad adulta de pacientes con TDAH en la infancia muestran **diferencias significativas en el rendimiento académico** respecto a sujetos sin trastorno. Tienden a lograr una menor formación académica en comparación con los grupos control, aun presentando niveles de inteligencia similares (Barkley RA et al 1998; Goldstein et al 2002; Murphy KR et al 2002). Asimismo, por norma general, los adultos con TDAH tienen más problemas de adaptación y disciplina en el ámbito escolar. (Barkley RA et al 1998; Goldstein et al 2002).

Los estudios existentes también refieren que los adultos con TDAH presentan una **peor adaptación a nivel laboral** que los individuos sin el trastorno (Murphy et al 2002; Weiss et al 1993). Los problemas laborales pueden derivarse de las dificultades en el control de los impulsos y la inatención (Barkley RA et al; 1998).

Por otra parte, se ha observado que la **habilidad en la conducción de vehículos** se encuentra alterada en el TDAH, lo que ocasiona graves consecuencias desde un punto de vista social y personal. En general sufren más accidentes de tráfico, y éstos son más graves (Barkley RA et al 1996; Biederman et al 2005).

Por último, es importante destacar que existen numerosas descripciones del **peor ajuste social de los niños y adolescentes con TDAH** en comparación con los grupos control (Barkley RA 1998; Biederman J, 2005). Estos problemas pueden persistir en los adultos con TDAH, incluso agravarse en dicha etapa, si se tienen en cuenta las crecientes demandas sociales que han de afrontar en la edad adulta. También se han descrito mayores **dificultades en las relaciones interpersonales** y, de forma más específica, en las relaciones de pareja (Kessler RC 1998; Biederman J, 2005).

1.1.3. Proceso diagnóstico complejo

Hoy en día, el diagnóstico del TDAH en el adulto se fundamenta en **la historia clínica** del paciente, en la cual se debe hacer énfasis en los datos biográficos y, especialmente, en los referidos al desarrollo psicoinfantil. Para ello ha de realizarse una exploración psicopatológica completa en la que se valoran los síntomas actuales y pasados, así como la presencia de trastornos comórbidos o de otras condiciones psiquiátricas que puedan facilitar la aparición de sintomatología similar al TDAH (NICE: guideline on diagnosis and management of ADHD in children, 2008). Igualmente, ha de explorarse la presencia tanto en el paciente como en familiares de primer grado de tics, abuso/dependencia de tóxicos y conductas/rasgos antisociales, dado que son tantos factores predictores de la persistencia del TDAH desde la infancia a la edad adulta como complicaciones frecuentes en adultos con un posible diagnóstico de TDAH. Además, hay que indagar sobre **la presencia de otros aspectos que se presentan con frecuencia en los adultos** con dicho diagnóstico, como accidentes de tráfico, infracciones de tránsito, problemas legales y dificultades en el rendimiento académico o laboral. (Kooij et al 2010; Ramos-Quiroga JA et al 2012; Barkley RA et al 1996; Biederman et al 2005).

Tal y como se ha mencionado anteriormente, un problema importante a la hora de realizar el diagnóstico del TDAH en el adulto es la **necesidad de un diagnóstico realizado en la infancia**, ya que para el diagnóstico en el adulto es esencial que los síntomas ya estuvieran presentes en dicho periodo. En este sentido, existen diferentes escalas y entrevistas semiestructuradas para la evaluación retrospectiva de los síntomas del TDAH en pacientes adultos y las más utilizadas en la clínica habitual son la *Wender Utah Rating Scale (WURS)* y el *ADHD Symptom Rating Scale*. No obstante, en la actualidad existen numerosas versiones y escalas disponibles para dicha población. En el presente trabajo se utilizó la *ADHS-Selbstbeurteilungsskala (Rösler et al 2004)* específica para TDAH en población adulta. Además, es recomendable la administración de una batería cognitiva para valorar las funciones superiores del paciente.

En cualquier caso, **el diagnóstico del TDAH debe ser clínico**, apoyado por las escalas de evaluación, por lo que habrá que evaluar condiciones psiquiátricas y descartar posibles comorbilidades, así como ciertas condiciones médicas (hepatopatías, epilepsia, hipertensión o glaucoma) relativas a determinadas contraindicaciones para el tratamiento farmacológico de dichos pacientes.

Asimismo, hay que tener en cuenta que actualmente el diagnóstico clínico se basa en los criterios diagnósticos del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, quinta edición (DSM-V) o bien en los criterios de la Clasificación Internacional de las Enfermedades, décima revisión (The ICD-10: classification of mental and behavioral disorders. Geneva: WHO; 1992). En el presente trabajo tomamos como referencia el DSM-V puesto que esta versión nueva incluye criterios específicos para etapa adulta así como ciertas novedades frente a la versión anterior del DSM IV-TR (ver tabla 1.1):

Cambios más destacados para el TDAH del DSM-V comparado con el DSM IV-TR	
1.	Está clasificado como un trastorno del neurodesarrollo
2.	Se reconoce su existencia en la edad adulta, requiriendo un síntoma menos (5 de 9 de inatención y 5 de 9 de hiperactividad-impulsividad)
3.	Un individuo con TDAH ahora puede padecer TDAH en grado leve, moderado o severo. Esto se basa en el número de síntomas que la persona experimenta y cuán dificultosos dichos síntomas hacen la vida cotidiana.
4.	Edad de inicio antes de los 12 años (anteriormente era antes de los 7)
5.	La presentación de los síntomas es transituacional, es decir, varios síntomas en diferentes entornos
6.	Es preciso como mínimo dos diferentes informadores, preferentemente un padre y un maestro
7.	Se acepta el diagnóstico comórbido con Trastorno del Espectro Autista
8.	Los antiguos 3 subtipos se denominan “presentaciones clínicas” y pueden variar en el transcurso de su vida. Esta modificación describe de mejor manera el efecto del trastorno en el individuo durante las diferentes etapas del ciclo vital.

Tabla 1.1: Descripción de los cambios más destacados del DSM-V frente a la versión anterior del DMS IV-TR para el TDAH.

En la nueva versión de dicho manual, para llevar a cabo el diagnóstico de TDAH, los niños todavía deben presentar 6 o más síntomas del trastorno, sin embargo, en el caso de los **adolescentes y adultos, deben presentar únicamente 5** como mínimo.

Presentación clínica de falta de atención
➤ No presta atención a los detalles o comete errores por descuido
➤ Tiene dificultad para mantener la atención
➤ Parece no escuchar
➤ Tiene dificultad para seguir las instrucciones hasta el final
➤ Tiene dificultad con la organización
➤ Evita o le disgustan las tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido
➤ Pierde las cosas
➤ Se distrae con facilidad
➤ Es olvidadizo para las tareas diarias
Presentación clínica hiperactivo/impulsivo
➤ Mueve o retuerce nerviosamente las manos o los pies, o no se puede quedar quieto en una silla
➤ Tiene dificultad para permanecer sentado
➤ Corre o se trepa de manera excesiva; agitación extrema en los adultos
➤ Dificultad para realizar actividades tranquilamente
➤ Actúa como si estuviera motorizado; el adulto frecuentemente se siente impulsado por un motor interno
➤ Habla en exceso
➤ Responde antes de que se haya terminado de formular las preguntas
➤ Dificultad para esperar o tomar turnos
➤ Interrumpe o importuna a los demás
Presentación clínica inatento e hiperactivo-impulsivo combinado
➤ El individuo presenta síntomas de ambas presentaciones clínicas mencionadas

Tabla 1.2: Descripción de los síntomas presentes según los criterios para el diagnóstico del TDAH según DSM-V.

Finalmente, tal y como señala el *Consenso multidisciplinar de TDAH: niños, adolescentes y adultos* en su documento del 2005, hoy en día **no existe una prueba diagnóstica biomédica específica** ni marcador genético, bioanalítico, neurorradiológico o neurofisiológico. Por ello desde dicha perspectiva propone al menos realizar pruebas neurofisiológicas, pruebas de laboratorio y en caso de sospecha de cuadro neurológico asociado una resonancia magnética cerebral, un polisomnograma nocturno y/o completar los estudios bioquímicos con estudios genéticos.

Por todo ello pensamos que la obtención de un **marcador neurofisiológico** mediante potenciales evocados en dicha población clínica en etapa adulta sería de máxima utilidad de cara al complejo proceso diagnóstico en la actualidad.

1.1.4. Comorbilidades comunes en dicha patología

La bibliografía existente en dicha temática, indica que existen diversos trastornos comórbidos comunes con el TDAH en el adulto tales como los **trastornos del humor, los trastornos de personalidad y los trastornos por uso de sustancias** (Kessler RC et al 2006; Barkley RA et al, 2010). En este sentido se considera que un 65-89% de adultos con TDAH tiene uno o más trastornos psiquiátricos asociados (Sobanski E et al 2006).

Las comorbilidades más frecuentes son los **trastornos del humor** (depresión mayor, trastorno bipolar y distimia), que tienen una comorbilidad con el TDAH que va desde el 19% al 37% y los **trastornos de ansiedad** donde la comorbilidad oscila del 25 al 50% (Mancini C et al 1999; Barkley RA et al, 2010, Valdizan et al 2009; Biederman et al 2005; Reimherr FW et al 2007).

Por su parte, la tasa de incidencia de los trastornos de la **personalidad** es del 10 al 20%, y para la conducta antisocial en concreto puede ser del 18% al 28% de los casos (Kessler RC et al 2006).

Además, se estima que alrededor de un 20% de los **sujetos presentan dificultades de aprendizaje asociadas al cuadro clínico** (Barkley et al 1998; Barkley RA et al, 2010, Valdizan et al 2009; Biederman et al 2005).

En cuanto al **abuso de alcohol**, la comorbilidad con el TDAH en población adulta oscila del 32% al 53%. En otros tipos de abuso de sustancias, si se incluye **la marihuana y la cocaína**, es del 8% al 32%. Además, la automedicación con la **nicotina y el abuso de cafeína** son factores frecuentemente presentes y no necesariamente tenidos en cuenta en dichas cifras (Kessler RC et al 2006; Barkley RA et al, 2010; Biederman et al 2005).

1.2. Deterioro cognitivo asociado a dicha patología

A pesar del creciente reconocimiento de que las características de los síntomas clínicos asociados con TDAH persisten en la edad adulta en una alta proporción de sujetos, poco se sabe a día de hoy acerca de **la persistencia de déficits neurocognitivos** en el TDAH en dicha etapa.

Como regla general, los adultos con TDAH comúnmente exhiben, a nivel cognitivo, una amplia gama de déficits neuropsicológicos, con **alteraciones de los tiempos de reacción, atención sostenida, dificultades en la inhibición del comportamiento y la memoria de trabajo** (Hervey et al., 2004; Seidman, 2006).

Por otro lado, una revisión sistemática de los estudios neuropsicológicos para estudiar **el rendimiento cognitivo en sujetos adultos con TDAH**, mostró que las características neuropsicológicas de los adultos con TDAH son **comparables a los descritos en la población pediátrica**. Sus resultados indican que tanto en el TDAH pediátrico como en el de adultos las funciones neurocognitivas propias del lóbulo frontal, como la atención, la planificación, la inhibición de la conducta y la resolución de problemas, se deterioran mayoritariamente en la etapa adulta (Balint et al 2008).

De forma genérica, por lo tanto, podemos afirmar que los adultos diagnosticados con TDAH con frecuencia exhiben una amplia gama de déficits neuropsicológicos, con deficiencias principalmente en **la atención sostenida, procesos inhibitorios frontales y la memoria de trabajo** (Hervey et al., 2004; Seidman, 2006). A continuación, profundizaremos en cada uno de los subgrupos de funciones cognitivas posiblemente afectadas en dicha patología:

1.2.1. Presencia de déficit atencional

Tal y como se ha descrito en población infantil (Biederman et al, 2011; Tamm et al, 2015), los adultos con TDAH **suelen presentar marcadas dificultades en la orientación y el mantenimiento de la atención selectiva para informaciones relevantes, así como mayor distractibilidad para estímulos irrelevantes** (Biederman and Faraone, 2005; Bush, 2010; Lubow et al ,2014). A nivel clínico, en dicha población es común que reporten encontrarse **inmersos entre multitud de estímulos y experimentar dificultades para focalizarse en los verdaderamente relevantes** (Barkley et al, 1990, 1997; Bush, 2010).

En ese sentido, Salomone et al en su reciente artículo de 2016, comparó población clínica de adultos con TDAH con controles. Los primeros mostraron alteración para la atención sostenida y dividida y en las funciones ejecutivas en comparación con los controles adultos, sin embargo, se encontró que el rendimiento **en tareas de atención selectiva no fue significativamente diferente** entre los grupos.

Además, es sabido que el **TDAH afecta ambos procesos atencionales de procesamiento e integración sensorial: tanto los denominados procesamiento “de abajo-arriba” como los “de arriba-abajo”** (Janssen et al, 2016; Nesterovsky et al, 2015; Sergeant, 2005), contribuyendo todo ello a una afectación generalizada tanto en el ámbito académico como laboral, anteriormente descrito en otros apartados (Barkley et al, 2008).

Por otra parte, existen datos muy inconsistentes en cuanto al grado de afectación específica de dichas funciones. Por ejemplo, un metaanálisis reveló que los adultos con TDAH muestran un funcionamiento significativamente más pobre frente a controles sanos pero **sólo para tareas atencionales complejas como la atención focalizada y sostenida, mientras que esta relación no se presentó para las más simples** (Balint et al 2008). En estas tareas más simples, parece haber una mayor relación con la destreza psicomotora y los tiempos de reacción en dichos sujetos y, como hemos explicado en apartados anteriores, en población adulta estos procesos pueden estar más conservados frente a un deterioro más prominente para procesos más abstractos o elevados (Schoechlin et al 2005; Weiss & Murray et al, 2003). Además, el grado de deterioro en el metaanálisis parece variar con el género, donde los hombres suelen mostrar un mayor nivel de deterioro atencional frente a las mujeres (Balint et al 2008).

En los trabajos realizados en dicha población parece haber un consenso sobre el hecho de que dicha patología en etapa adulta exhibe **peores tiempos de reacción** en varias tareas de tipo atencional (Hervey et al. 2004; Cruz-Villasana et al 2015). Sin embargo, el origen exacto de esta ralentización, no se ha establecido a día de hoy. En este sentido, Cruz-Villasana et al (2015) establecieron que los procesos sensoriales primarios que median en el despliegue de la atención focalizada, los procesos de traducción estímulo/respuesta, de decisión de la respuesta motora apropiada, y los procesos motores que generan la respuesta, podrían ser candidatos a explicar dicho fenómeno. Para probar su hipótesis, combinaron medidas de cronometría mental y potenciales evocados durante la realización de una tarea de búsqueda visual. Estos autores hallaron que los pacientes con TDAH obtenían tiempos de reacción más lentos que los participantes del grupo control. Los autores de este estudio, llegaron a la conclusión de que la **desaceleración de los tiempos de reacción se basa en una suma de retrasos de procesamiento internos que surgen en las etapas primarias de selección perceptiva**, sin embargo, la producción de la respuesta motora en sí, no se vio afectada en ningún momento (Cruz-Villasana et al 2015).

Finalmente, cabe señalar que **los enfoques electrofisiológicos** hacen posible investigar el rápido reclutamiento de generadores neuronales. En este sentido **los resultados de Electroencefalografía, han corroborado y confirmado los hallazgos neuropsicológicos**, mostrando un deterioro selectivo en la amplitud del componente P3 relacionado con el evento, indicativo de déficit de atención sostenida. (McEvoy et al, 1998, 2001; Missonnier et al, 2003). Otros componentes han sido también analizados y serán descritos en detalle en apartados posteriores de dicho trabajo.

1.2.2. Déficit de las funciones ejecutivas

Una de las más prominentes teorías neuropsicológicas sobre TDAH sugiere que sus síntomas se deben a un **déficit primario en las funciones ejecutivas** (FFEE) (Barkley RA et al 2007; Boonstra AM et al 2005).

Las FFEE constituyen **un constructo complejo** y dicho término se utiliza en contextos muy diversos y con significados muy distintos. Existen varios sinónimos: funciones de supervisión, funciones frontales, funciones de control, sistema de supervisión, etc. Además, suelen incluirse muchos procesos dentro de la misma categoría tales como: inferencia, resolución de problemas, toma de decisiones, inhibición selectiva, entre otros. Varios autores han discutido sobre si la función ejecutiva es **un sistema unitario o multidimensional** (Gioia Ga et al 2004; Bodnar LE et al 2007; Sullivan J et al 2007; Santos F et al 2004), pero todos ellos parecen estar de acuerdo en que el **término es un constructo para un conjunto de funciones interrelacionadas que comprenden desde la anticipación, planificación y organización, iniciación de la acción, inhibición de la distracción Interferencias, monitorización de procesos, cambio de conducta y memoria operacional**. Por todo ello, éstas pueden ser definidas como *las funciones necesarias para realización de una conducta orientada a la consecución de un determinado objetivo, tal y como el cambio y mantenimiento atencional, la atención selectiva, el control de las interferencias, la inhibición motora, la integración de espacio-tiempo, la planificación, toma de decisiones y la memoria de trabajo* (Stuss and Alexander, 2000; Barkley RA et al 2007/ 1997). También permiten la regulación y el control emocional, así como supervisar nuestros pensamientos para que podamos ser más eficaces (Dawson et al 2004). Por su parte la Dra. Lesak (1995) las define como "las habilidades mentales que permiten a una persona involucrarse con éxito en un comportamiento dirigido a objetivos, independiente, autónomo, eficiente y socialmente adaptado".

Por su parte el Dr. Brown y su equipo en su trabajo del 2008, describe **seis áreas principales de deficiencia funcional que son relevantes para los adultos con ADHD**: (1) activación (organización, priorización y activación al trabajo); (2) enfoque (enfoque, sostenimiento y cambio de atención a las tareas); (3) esfuerzo (regulación de la vigilancia, esfuerzo de mantenimiento y velocidad de procesamiento); (4) emoción (manejo de la expresión y regulación de las emociones); (5) memoria (utilizando memoria de trabajo y acceso a memoria); (6) acción (vigilancia y autorregulación) (Brown TE et al 2008).

Por otra parte, el famoso modelo del Dr. Barkley abarca un conjunto similar de dificultades funcionales, pero difiere del modelo del Dr. Brown al destacar la inhibición conductual como la principal dificultad que conduce a las manifestaciones clínicas del trastorno (Barkley RA et al 1997). En este sentido el equipo del Dr. Barkley sostiene que **la inhibición conduce a déficits en la "metacognición" que incluyen la memoria de trabajo verbal y no verbal, la planificación y la resolución de problemas, y la auto-regulación emocional** (Barkley RA et al 1997).

Ambas descripciones del TDAH son particularmente relevantes para nuestra comprensión de dicha patología en adultos, ya que proporcionan una buena explicación del patrón típico de dificultades experimentadas por las personas con TDAH. Sin embargo, si bien estas descripciones de las funciones ejecutivas poseen validez en términos de **déficits funcionales experimentados por personas con TDAH en situaciones de la vida real**, a la vez pueden no relacionarse directamente con conceptos más concretos de funciones ejecutivas cuando se miden directamente utilizando protocolos cognitivos específicos. En este sentido, diversos autores han señalado la **implicación de múltiples déficits neuropsicológicos en el TDAH**, incluidos tanto los procesos corticales como los subcorticales y las funciones ejecutivas anteriormente descritas, así como las no ejecutivas (Willcutt et al; 2005; Boonstra AM et al 2005; Halperin JM et al 2006/2008; Kuntsi J et al 2010; O'Connell RG et al 2009).

Por lo tanto, podemos afirmar que la neuropsicología cognitiva utiliza un modelo de disfunción ejecutiva para abordar los desafíos cognitivos y conductuales asociados a dicha patología. Hoy en día se sabe que existe una **hipofunción en los circuitos neuronales que implican la corteza prefrontal dorsolateral y orbitofrontal** (Barkley et al 1992). Las manifestaciones clínicas en pacientes con lesiones en estos circuitos cerebrales han favorecido la división de las funciones ejecutivas en dos grupos principales apoyados por sustratos anatómicos diferenciados:

- Las **funciones ejecutivas “frías”** que involucran aspectos cognitivos y están normalmente provocadas por un número relativamente abstracto y descontextualizado de problemas. Están mediadas por vías ventrolateral y dorsolateral (córtex prefrontal dorsolateral), fronto estriatal, redes neuronales fronto-cerebelosa y fronto-parietal (Zelazo y Muller, 2002).
- Las **funciones ejecutivas “calientes”** están relacionadas con la recompensa e implican la regulación del afecto y la motivación como claves del proceso. De forma genérica, consisten en tareas de toma de decisiones relacionadas con la recompensa, la inversión de las asociaciones estímulo-respuesta, el descuento temporal y otras funciones ejecutivas que dependen de la motivación y la recompensa. Estas están mediadas por las áreas ventromediales mesolímbicas, las orbitofrontales y circuitos estriatales límbicos asociados (Zelazo y Muller, 2002; Kerr A et al 2004; Miller et al 2004).

En diversos estudios neuropsicológicos, los pacientes niños y adultos con TDAH han mostrado presencia de déficits tanto en las **funciones ejecutivas “frías”** (Marchetta et al, 2008; Martinussen et al, 2005; Rubia et al, 2001, 2007a; Sargento et al., 2002, Valko et al, 2010; Willcutt et al, 2005) como en las conocidas como **“calientes”** (Antrop et al, 2006; Bitsakou et al, 2009; Dalen et al, 2004, Luman y col. 2005; Marco et al, 2009; Sagvolden et al, 1998). Los déficits además se han observado **en procesos tanto temporales como perceptivos** (Banaschewski et al, 2006; Boonstra et al., 2005). Sin embargo, curiosamente cabe destacar que mientras un grupo de niños con TDAH muestra deficiencias en estas funciones, una proporción de estos mismos niños con TDAH no presenta alteración alguna en las mismas funciones (Nigg et al, 2005; Sonuga-Barke et al, 2010) y hay subgrupos de niños con TDAH que tienen problemas, para uno u otro grupo (Nigg et al, 2005; Sonuga-Barke et al., 2010).

Un metaanálisis sobre estudios que habían evaluado las diferentes funciones ejecutivas en los niños con TDAH encontró que las siguientes funciones se encontraban afectadas en la gran mayoría de la muestra estudiada: **la inhibición de respuesta, vigilancia, memoria de trabajo y planificación** (Willcutt et al., 2005). Además, el TDAH en los niños ha sido asociado con **anormalidades funcionales frontoestriatales durante las tareas de control inhibitorio** (Nigg et al, 2005; Sonuga-Barke et al., 2010). En los adultos con TDAH, sin embargo, apenas existen estudios de neuroimagen que hayan estudiado los correlatos neurofuncionales de las funciones cognitivas más comprometidas. Por ejemplo, Cubillo et al. En 2009 utilizaron resonancia magnética funcional con una tarea de “Go vs no Go”. Los resultados demostraron que los adultos con TDAH diagnosticados en la infancia que habían presentado síntomas persistentes de comportamiento, mostraban patrones sorprendentemente similares en áreas fronto-estriatales y disfunción parietal a los observados en el TDAH infantil durante las mismas tareas de control inhibitorio. En este sentido, estudiar si **la inhibición de la respuesta** es sensible al estado de TDAH y, en caso afirmativo, qué influencia tiene sobre la maduración de este síntoma de atención del TDAH, fue el tema investigado por Schwartz et al en 2008. Curiosamente los resultados indicaron que **el efecto de interferencia Stroop no es mayor en individuos con TDAH** que en los controles de la misma edad sanos. Además, no se halló ninguna evidencia de tasas de maduración diferenciales para las personas con TDAH y los grupos de control (Schwartz et al en 2008). Esto sugiere que las **alteraciones neurofuncionales en los pacientes con TDAH es probable que continúen entre la infancia y la edad adulta temprana.**

Por otra parte, parece que **los adultos con TDAH se verían afectados de manera significativa en las medidas de vigilancia, la codificación semántica de la memoria verbal, y la aritmética escrita**, independientemente de la edad, sexo, comorbilidad psiquiátrica, o la presencia de problemas de aprendizaje (Seidman et al 1998). En este estudio, al margen de los niveles educativos y el coeficiente intelectual, los adultos con TDAH tenían una tendencia al fracaso en el logro ocupacional y presentaban muchos más problemas académicos. El grupo llegó a la conclusión de que la alteración en los procesos atencionales y disfunción ejecutiva, así como las disfunciones de rendimiento en adultos con TDAH proporcionan apoyo adicional para la validez de la presencia de este síndrome en adultos (Seidman et al 1998). Por otra parte, **los mecanismos de recompensa** deficientes han ganado importancia como un aspecto importante de TDAH, pero se sabe poco acerca de la recompensa basada en la toma de decisiones en adultos con TDAH. Mowinckel et al realizaron una revisión en 2014 para calcular los tamaños medios de efecto para las diferentes áreas implicadas en la toma de decisiones y medidas de desempeño de tareas continuas. Los resultados apoyan la **existencia de déficit en la toma de decisiones** en adultos con TDAH, que son de magnitud similar a los déficits atencionales anteriormente descritos. Estos resultados justifican un examen más profundo de la toma de decisiones en adultos con TDAH para mejorar la comprensión de los mecanismos subyacentes neurocognitivos. Además, los déficits de **memoria de trabajo verbal y visoespacial** se ha demostrado que confieren un mayor riesgo de bajo rendimiento laboral y académico en adultos con TDAH (Biederman et al, 2006; Marchetta et al, 2008; Barkley, 2010). Hasta la fecha, revisando la literatura existente no parece haber ningún estudio que haya examinado

las bases electrofisiológicas de los patrones asociados con la activación de **la memoria de trabajo** en el TDAH adulto. En este sentido, estudios recientes describen varios cambios de los potenciales endógenos relacionados con eventos (ERPs) durante una tarea memoria de trabajo verbal clásica tipo *N-back* (McEvoy et al, 1998,2001; Missonnier et al, 2003). Dicha área necesitará trabajos adicionales para poder esclarecer la posible afectación a nivel de la memoria de trabajo en dicha población adulta.

Actualmente, las investigaciones más recientes se centran principalmente **en las dificultades en la inhibición y disfunciones ejecutivas como elementos centrales en la población adulta con TDAH** (Boonstra et al, 2010; Rohlfs et al, 2011; Doyle et al 2006). Por su parte, Grane et al en su estudio publicado en 2014, combina medidas de comportamiento de control atencional y de inhibición de la respuesta con medidas de autoinforme de la función ejecutiva. Los resultados mostraron que el grupo clínico con diagnóstico de TDAH mostraba un alto grado de dificultades ejecutivas en la vida diaria y, por otra parte, el rendimiento de la tarea cognitiva predijo las dificultades de organización encontradas. Además, un estudio llevado a cabo por Kamradt et al en 2014, mostró mediante modelos de regresión lineal jerárquica que las tareas de excitación/activación y la inhibición de la respuesta predecían únicamente los síntomas clínicos del TDAH. Además, las funciones ejecutivas analizadas de gestión del tiempo predijeron significativamente el aumento de la falta de atención, y las de inhibición los componentes de hiperactividad / impulsividad.

Por otra parte, los resultados de la revisión meta-analítica realizada por Alderson et al en 2007, revelaron que el tiempo medio de reacción fue significativamente mayor para el grupo patológico y que éste además presentó una mayor variabilidad en los tiempos de reacción comparado con controles. Sin embargo, según el autor, los resultados obtenidos en el estudio en niños con TDAH reflejan **un déficit más generalizado en la atención y procesamiento cognitivo** en lugar de la una inhibición conductual deficiente únicamente (Alderson et al en 2007). En este sentido, un estudio reciente de los potenciales evocados en adultos con TDAH encontró deficiencias en la orientación a las señales que precedieron a los déficits en el procesamiento inhibitorio, lo que sugiere que **la inhibición de la respuesta no es un defecto fundamental en adultos con TDAH, y que los déficits de procesamiento sensorial podrían estar afectados de forma primaria en dicha patología** (Rohlfs et al, 2011).

1.2.3. Heterogeneidad de la afectación cognitiva

Diferentes enfoques teóricos han intentado explicar esta heterogeneidad que sugiere múltiples vías de desarrollo para el TDAH (Makris et al, 2009; Nigg y Casey, 2005; Sonuga-Barke et al, 2010; Willcutt et al, 2005), con anomalías tanto estructurales como funcionales en las redes funcionales comunes pero dissociables entre sí (Makris et al., 2009).

A pesar de la creciente evidencia de la presencia de deterioro cognitivo en adultos con dicha patología, cabe señalar que los resultados no son unánimes: a modo de ejemplo, un reciente metaanálisis de 24 estudios que comparaban pacientes adultos con TDAH con controles

concluyó que **las funciones ejecutivas no se deterioraron por lo general en los pacientes con TDAH** (Schoechlin y Engel, 2005). En ese sentido, Salomone et al (2016) compararon una población clínica de adultos con TDAH con controles sanos, los primeros mostraron alteraciones en las funciones ejecutivas, alteración en la atención sostenida y dividida en comparación con los controles adultos. Sin embargo, se encontró que el rendimiento **en tareas de atención selectiva no fue significativamente diferente** entre los grupos. De acuerdo con estos resultados, podemos suponer que los adultos con TDAH exhiben deficiencias variables en las tareas de función ejecutiva. Sin embargo, cabe señalar que pocos estudios han examinado conjuntamente el rendimiento a través de múltiples áreas neuropsicológicas y clasificaciones de funciones ejecutivas como predictores de gravedad y deterioro entre los adultos con TDAH.

Por otra parte, hasta un 50-70% de los pacientes con TDAH **no presentan déficits en las funciones ejecutivas** típicas tales como la inhibición de respuesta (Nigg et al., 2005). Sin embargo, los pacientes que tienen ambos diagnósticos, TDAH y disfunciones ejecutivas, presentan un riesgo especialmente alto para el bajo rendimiento laboral y académico (Biederman et al., 2004). Además, parece haber una aparente estabilidad de la disfunción neurocognitiva, ya que los pacientes con TDAH que presentan disfunciones ejecutivas tienden a mantener tales disfunciones durante los años posteriores (Biederman et al, 2007; Miller et al, 2012).

A modo de resumen, las dificultades con las funciones ejecutivas parecen ser un componente importante del complejo cognitivo en el TDAH, pero un examen más detallado muestra la falta de universalidad de éstos déficits entre los individuos con TDAH en los diferentes estadios de la enfermedad. Además, existe una **variabilidad neuropsicológica significativa** en las muestras de TDAH, lo que sugiere que el TDAH puede probablemente ser mejor conceptualizado como **una condición cognitiva heterogénea** y son necesarios más trabajos para caracterizar dicha heterogeneidad, así como sus implicaciones clínicas y fisiopatológicas (Doyle et al 2006). En este sentido, una **mejor comprensión de la naturaleza y el alcance del deterioro de las funciones cognitivas** implicadas en el trastorno ofrecería oportunidades para el desarrollo de terapias cognitivas específicas, así como de los tratamientos psicofarmacológicos disponibles. Además, una especificación más precisa del perfil neurocognitivo en el TDAH adulto puede ser de gran importancia como **marcador sensible** para la eficacia de los agentes farmacéuticos existentes en vía comercial actual o incluso de cara a la investigación de nuevos fármacos en el futuro (Makris et al, 2009; Nigg y Casey, 2005; Sonuga-Barke et al, 2010).

1.3. Estudios de Neuroimagen en TDAH adulto

En una reciente revisión se recopilaban datos de estudios de neuroimagen estructurales y funcionales proporcionando evidencia **de anomalías cerebrales tanto en niños como adultos con diagnóstico de TDAH** (Cubillo en el 2012). Por norma general encontraron diferencias cerebrales tanto a nivel de área lateral-inferior como dorsolateral y fronto-estriatal, fronto-parietal y fronto-cerebeloso de las redes neuronales dorsomediales que median las funciones cognitivas "frías" ya definidas (ver apartado de deterioro cognitivo asociado en dicha enfermedad). Además, también encontraron diferencias en las zonas orbitofrontales laterales y las redes ventromediales que median las funciones "**calientes**". Además, proporcionaron nuevos datos en apoyo de la idea de **la persistencia de las disfunciones cognitivas en adultos** previamente ya observadas en niños con dicho diagnóstico: los pacientes adultos con diagnóstico de TDAH y sin medicación con presencia confirmada de los síntomas del TDAH en la infancia, mostraron una menor activación tanto para las redes "frías" como "calientes" laterales inferiores y ventromediales implicadas en la atención sostenida y motivación, respectivamente. Además, los resultados fueron similares a los observados previamente en el TDAH infantil durante las mismas tareas y por lo tanto estos datos apoyan la idea de que **los adultos con TDAH siguen mostrando las mismas anomalías cerebrales en redes laterales de control cognitivo fronto-cerebeloso, fronto-estriado-parietal y así como en las redes fronto-estriales y fronto-temporo-límbicas ventromediales** (Cubillo en el 2012).

En este sentido, existen dos estudios que apoyan la continuidad del síndrome entre la etapa pediátrica (Fair y col., 2010) y la adulta (Castellanos et al., 2008).

- En el estudio de Mattfeld et al en 2014, tanto el grupo control y el grupo de TDAH, exhibieron las correlaciones positivas típicas entre la corteza cingulada posterior y la corteza prefrontal medial, dos de los principales nodos de la línea media de la conocida como Default Mode Network (DMN).
- Para el TDAH persistente existe una disminución de la corteza cingular posterior-medial y sus correlaciones con corteza prefrontal (Castellanos et al., 2008).

Tal y como señalan Makris et al, 2009 y Nigg y Casey, 2005 dicha población se caracteriza por el deterioro de varias redes neuronales superpuestas, lo que **afecta a la circuitería neural fronto-subcortical, fronto-cortical y fronto-cerebelosa** que intervendrían en procesos atencionales y funciones de control cognitivo, así como redes neuronales fronto-temporo-límbicas que suelen afectar a la motivación y el control de impulsos tan característicos de dicha patología. Por otra parte, tal y como señalan Goel y Dolan (2003) en su trabajo, así como Krain et al., (2006) ambos trazados neurales se solapan e interactúan estrechamente entre sí. Además, las diferencias cerebrales funcionales entre los grupos de TDAH persistentes y remitidos pueden considerarse similares (Schulz et al, 2005; Schneider et al, 2010). Una mayor correlación negativa entre la media y la corteza prefrontal dorsolateral, un área asociada con la memoria y la función ejecutiva de trabajo (Hampson et al., 2010), se ha asociado con una

mayor capacidad de memoria de trabajo (Kelly et al., 2008), y esta relación es menor en otros trastornos que incluyen la disfunción ejecutiva (Whitfield-Gabrieli et al., 2009).

Tomados en conjunto, estos resultados sugieren **que la reducción medial-dorsolateral prefrontal en el TDAH se asocia con deficiencias cognitivas en las funciones ejecutivas** que son con frecuencia afectadas en el TDAH descritas en el apartado anterior.

Sin embargo, tal y como se señala en la revisión realizada por la Dra. Cubillo en el 2012 existen varios problemas a la hora de sacar conclusiones en esta área tras una revisión bibliográfica completa que necesitan ser considerados:

- **La mayoría de los estudios de imágenes estructurales y funcionales en niños y adultos con TDAH no excluyen comorbilidad con trastorno de conducta y/o trastorno de personalidad.** Dicho grupo ha demostrado que los comportamientos antisociales están asociados con anomalías en las redes neuronales del sistema paralímbico que median el afecto y la motivación que comprende la corteza frontal ventromedial, lóbulo temporal superior y las estructuras límbicas subyacentes (Rubia, 2010).
- **En TDAH en adultos, la mayoría de los estudios de neuroimagen han incluido altas tasas de casos de comorbilidad con problemas emocionales y afectivos.** Los resultados de dicho grupo de investigación no hallan ningún déficit orbitofrontal en adultos con TDAH sin problemas antisociales en la condición de recompensa, por lo que estos estarían en consonancia con la idea de que algunos pacientes con TDAH, que no tienen asociación con comportamientos antisociales o afectivos, pueden no compartir deterioro del circuito afectivo descrito anteriormente. Esto también estaría en línea con los estudios de metaanálisis que no encuentran alteraciones fronto-límbicas, pero sí encuentran alteraciones predominantemente en ganglios basales tanto en niños con TDAH (Ellison-Wright et al., 2008) como durante etapas posteriores de su vida (Nakao et al., en prensa).
- Ha existido cierto sesgo en los estudios de resonancia magnética estructural en esta **población hacia la selección de las regiones de interés que median únicamente las funciones cognitivas "frías"**. Sólo los estudios recientes han centrado su interés en las regiones límbicas, de la motivación y control de impulsos tan característicos de dicha patología.
- Los estudios de neuroimagen existentes **se basan en estadísticas de grupo en muestras relativamente pequeñas**. Esto se aplica en particular en el caso de la población de TDAH adulta, objetivo de estudio en esta tesis doctoral donde la bibliografía existente hasta la fecha es especialmente escasa y limitada.
- Resulta probable la presencia **de heterogeneidad en los déficits de redes neuronales entre los distintos pacientes con TDAH** y subgrupos, similar a lo que ocurre con los diferentes patrones observados en los deterioros neuropsicológicos en dicha

población descrito en apartados anteriormente (Nigg et al, 2005; Sonuga-Barke et al., 2010).

- Otro factor de confusión importante en la mayoría de los estudios de imagen TDAH adulto es la **historia de la medicación a largo plazo**. Según los resultados de Nakao et al (2011), las anormalidades en los ganglios basales se correlacionaron con el porcentaje de pacientes sin medicación previa.
- Queda por investigar hasta qué punto el TDAH es **un retraso en la formación de la estructura del cerebro o realmente un retraso madurativo** per se. En este sentido, los hallazgos sugieren que los niños con TDAH muestran alteraciones en las regiones cerebrales y redes neuronales que se desarrollan en una etapa más tardía, por lo general entre la infancia y la edad adulta (Geier y Luna, 2009; Giedd et al, 2001; Konrad y Eickhoff, 2010; Makris et al., 2009). Además, existe bibliografía de análisis de neuroimagen a nivel longitudinal que ha demostrado **un retraso en la maduración del espesor cortical** en niños con TDAH (Shaw et al., 2007). Por una parte, parece lógico asumir que, si la demora se define como un retraso madurativo que se normaliza con tiempo con la edad, entonces esto parece no aplicarse al TDAH, dado que la estructura cerebral similar, la función y los déficits estructurales y funcionales de interconectividad todavía se observan en etapa tardías en adultos.

Por todo lo expuesto anteriormente, **parecen necesarios nuevos estudios de imágenes estructurales y funcionales longitudinales en dicha población** para dilucidar si realmente se trata de un posible retraso estructural y funcional cerebral que persiste durante toda la vida o si, por lo contrario, esto se normaliza con el tiempo. Dichos estudios también deberán probar diferentes factores que pueden potencialmente influir en un proceso de normalización, incluyendo la gravedad de los síntomas presentados, los factores ambientales, las facultades cognitivas, la predisposición genética o tratamiento farmacológico y conductual entre otros.

Finalmente, pensamos que un estudio detallado centrado en el **déficit atencional** en dicha población junto con el análisis de los Potenciales Evocados Cognitivos apoyándonos en el **modelo atencional de Posner y Petersen** parece un buen método para poder alcanzar **una mejor comprensión de la electrofisiología cerebral** ligada a los mecanismos atencionales que se ponen en marcha en el *Attention Network Test*, así como **una mejor comprensión del deterioro atencional que sufren los pacientes adultos con TDAH**.

1.4. El modelo atencional según Michael Posner

El Dr. Posner ha dedicado gran parte de su vida científica al estudio de los mecanismos atencionales. Las investigaciones llevadas a cabo por él y sus colaboradores durante algo más de cuarenta años, han aportado respuestas acerca del funcionamiento de la atención desde un punto de vista cerebral y cognitivo, ampliando nuestro conocimiento sobre qué regiones intervienen en este proceso y cómo lo hacen. Concretamente, este investigador se ha centrado, principalmente, en estudiar la atención visual humana.

Según su propuesta, y manera breve a la hora de prestar atención a un estímulo, se necesita primero un estado general de preparación o nivel de “*arousal*” para la rápida detección del estímulo esperado. Este proceso es llevado a cabo por la denominada **red de alerta** y se asocia con un incremento de actividad en el lóbulo frontal derecho y en el lóbulo parietal derecho. Estas regiones reciben **proyecciones noradrenérgicas** (relacionado con la alerta) desde el locus coeruleus. Posteriormente, la llamada **red de orientación** permite el movimiento del foco atencional, así como la selección de los estímulos en función de sus propiedades. Las áreas cerebrales implicadas son la corteza parietal posterior, el núcleo pulvinar del tálamo, el colículo superior y los campos oculares frontales. La red de orientación se asocia con el **sistema colinérgico**. Por último, la **red ejecutiva** es responsable de la resolución de conflictos estímulares, la detección de errores y el control inhibitorio, el cual está asociado con la actividad de la corteza cingulada anterior y el córtex prefrontal lateral. Estas regiones contienen un gran número de receptores dopaminérgicos, lo que sugiere que el sistema **dopaminérgico** está implicado en la red ejecutiva, así como el glutamato y la acetilcolina (Fan et al, 2005, Petersen and Posner, 2012). (Véase figura1.1).

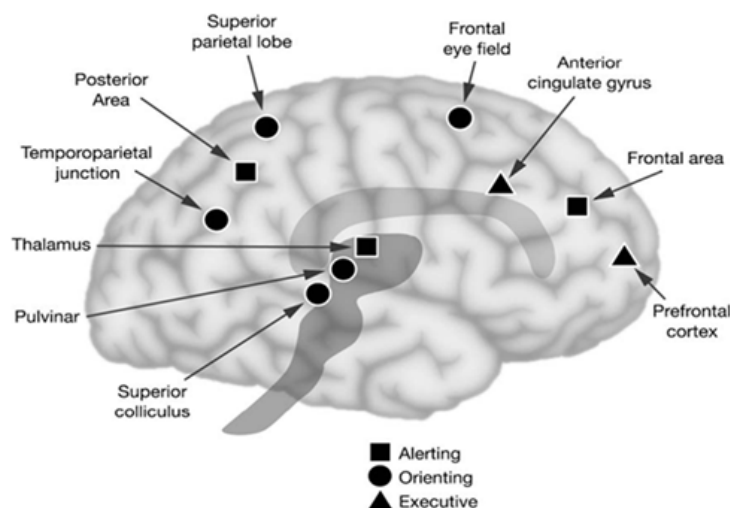


Figura 1.1: Estructuras participantes en los procesos atencionales de la orientación visual (Imagen extraída de Posner y Rothbart, 2007).

A continuación, pasaremos a ver detalladamente cada una de estas redes propuestas por Posner y sus colaboradores:

1.4.1. La red atencional de alerta

Como hemos comentado, la red atencional de alerta se encargaría de mantener un estado preparatorio o de “*arousal*” general, necesario para la detección rápida del estímulo esperado. Aunque hay estudios que enfatizan la **función tónica** o duradera del estado de alerta en tareas de vigilancia (Posner, 1975), también se atribuye a esta red la función de alerta *fásica* o de corta duración producida por la presentación de señales de aviso que anuncian la inminente llegada de un estímulo (Petersen and Posner, 2012). Se suele encontrar que, aunque estas señales sólo **informan a nivel temporal** y son inespecíficas en relación a información espacial (no informan del lugar o identidad del estímulo objetivo), por norma general se es más rápido en responder ante señales previas de alerta que en ausencia de ellas (Posner y Petersen, 1990; Petersen y Posner, 2012).

En este sentido, podríamos pensar que una mayor velocidad en la respuesta provocada por la clave, puede ir acompañada de una menor precisión, encontrándonos con un mayor número de errores. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que la presentación de claves produce un **beneficio en los tiempos de reacción sin afectar a la precisión de la respuesta**, no produciéndose coste de la velocidad por la precisión o viceversa. Este resultado es un patrón muy consistente en estudios con este tipo de señales (Posner et al, 1973; Fuentes y Campoy, 2008; Vázquez-Marrufo et al, 2011; Westlye et al, 2011; Yin et al, 2012; Ge et al, 2013) y podría estar indicando que **la señal de alerta nos prepara para dar una respuesta más rápida sin afectar a la precisión en el procesamiento del estímulo**. De acuerdo con Petersen y Posner, esta mejora en los tiempos de reacción no se debe a una mayor y más precisa cantidad de información sobre el estímulo objetivo, el cual no cambia por la presentación de la clave, sino que es la velocidad para orientar el foco atencional hacia el estímulo objetivo lo que es mejorado por la clave (Petersen y Posner, 2012).

Ya en 1990, se propuso que zonas **posteriores del lóbulo parietal derecho** podían tener un papel relevante en el mantenimiento del estado de alerta (Posner y Petersen, 1990). Se han realizado estudios con Tomografía por Emisión de Positrones, que junto con datos clínicos han apuntado hacia cuál es la base del circuito de alerta. En tareas que implican a esta red, algunos estudios han asociado la alerta fásica con el aumento de actividad de áreas superiores del lóbulo parietal derecho, así como del lóbulo frontal derecho y del tálamo (Pardo, Fox y Raichle, 1991; Coull et al, 1996; Sturm y Willmes, 2001; Rueda et al, 2004; Callejas et al, 2005; Fan et al, 2005 y 2009).

Por otra parte, aunque se sabe que **el sistema reticular ascendente** es necesario para la alerta tónica, se ha comprobado que también juega un papel importante en la alerta fásica (Sturm y Willmes, 2001; Oken et al, 2006; Fan et al, 2009). Como hemos comentado anteriormente, dichas regiones reciben proyecciones noradrenérgicas desde el locus coeruleus, el cual presenta conexiones especialmente relevantes con el lóbulo parietal, el complejo pulvinar y con los colículos (regiones de la red de orientación). Estos resultados

sugieren que la red de alerta presenta una importante **relación con la red de orientación visual** (Fan et al, 2005, Petersen and Posner, 2012).

1.4.2. La red atencional de orientación

La red atencional de orientaciones aquella que posibilita el cambio de “localización” de la atención. Los experimentos que la evalúan se basan en tareas de atención espacial, en las que se indica mediante una señal la posible futura localización del estímulo. En este tipo de tareas se encuentran mejores tiempos de reacción y mejor precisión para las señales que indican correctamente la aparición del estímulo (señal válida) que aquellas que no lo predicen (señal no válida), dándose un proceso de *facilitación* (Posner et al, 1980). Este *efecto de facilitación* parece indicar que al orientar la atención previamente hacia el lugar del estímulo objetivo se mejora su procesamiento y la velocidad de procesamiento del mismo (Posner et al, 1980).

En cuanto a su base anatómica, existe gran evidencia proveniente de diversas metodologías como estudios con pacientes con daño cerebral (Petersen, Robinson y Morris, 1987; Friedrich et al, 1998) y estudios de neuroimagen en personas sanas (Posner, 1988; Rafal, Henik y Smith, 1991; Corbetta et al, 2000) que muestran que las áreas cerebrales implicadas en esta función de orientación son **la corteza parietal posterior, los núcleos pulvinares del tálamo y los colículos superiores**. En la clínica habitual, las negligencias; es decir la omisión atencional generalmente del hemisferio izquierdo, se pueden dar por lesiones en el tronco cerebral o en el tálamo, pero también con las lesiones en el lóbulo parietal derecho (Chica et al, 2012). En tareas de atención espacial visual, la visión se centra en un punto central de fijación de la pantalla del ordenador y los estímulos aparecen a la derecha y/o a la izquierda de este punto. Se sabe que, cuando los estímulos se localizan en el mismo lado que la lesión parietal, los tiempos de reacción son normales, pero cuando se sitúan en el lado contralateral, los tiempos de reacción son mayores que en sujetos sin lesión en el lóbulo parietal (Posner y Petersen, 1990; Chica et al, 2012). Esto indica que el lóbulo parietal actúa sobre lo que se denomina como “desenganche” de la atención. Este mecanismo consiste en “desenganchar” la atención de una localización (en este caso el punto de fijación) para poder movilizarlo a otra área del campo visual. **La corteza parietal derecha dirige el desenganche de ambos hemisferios visuales; sin embargo, el lóbulo parietal izquierdo se encarga exclusivamente del hemisferio visual derecho**. Con la técnica PET, se ha observado que cuando en tareas de desenganche el estímulo aparece por el campo visual izquierdo, se activa el lóbulo parietal derecho y cuando aparece en el derecho, se activan los dos lóbulos parietales. Esto provoca que la heminegligencia atencional, en la mayoría de los casos, se presente con una omisión del hemisferio visual izquierdo y que se dé, muy frecuentemente, por lesiones del lóbulo parietal derecho (Chica et al, 2012).

Por otra parte, resulta importante señalar que el cambio de la atención no requiere cambio de la posición de los ojos, siendo este un proceso *encubierto*, es decir, se dan de forma

independiente al movimiento de los ojos. Estos movimientos de la atención se pueden producir en un tiempo de 50 milisegundos, siendo la duración de cambio de localización de los ojos o movimientos sacádicos, de 200 a 250 milisegundos de media. Se sabe que animales con **lesiones en el colículo superior** pierden la capacidad de mover los ojos de manera voluntaria, presentando mayores tiempos de reacción ante estímulos imperativos sin claves previas.

Por otra parte, en la **enfermedad de Parkinson** está afectado el proceso normal del movimiento ocular, acompañándose de una degeneración de los colículos y estructuras relacionadas. También se presentan problemas para el mecanismo de orientación visual. De forma genérica podemos afirmar que inicialmente hay una pérdida de capacidad para orientar la atención con movimientos verticales y posteriormente con los horizontales. En estos pacientes, las respuestas en tareas de orientación son considerablemente más lentas en comparación con sujetos sanos. Además, los daños en este sistema se relacionan con déficits en la orientación encubierta. Estos déficits no producen síntomas similares a los del daño parietal ya que no dependen del proceso de *desenganche*. Pacientes con alteraciones en los colículos obtienen tiempos de reacción similares a los que obtienen los sujetos sanos ante estímulos atendidos y no atendidos. Es en tareas donde se requiere el movimiento del foco atencional donde se evidencia las dificultades que sufren (Posner y Dehaene, 1994).

Otra estructura importante para la red de orientación **es el tálamo**. Esta estructura sirve de conexión con la corteza y actúa seleccionando las entradas sensoriales que llegan a la misma. En los estudios con ratas se pensó que el tálamo podía bloquear las entradas a la corteza desde los sistemas sensoriales, que, entonces, no eran atendidos. Esto no ocurre con las entradas visuales (Posner y Rothbart, 2007). El estudio del núcleo pulvinar en monos ha aportado datos interesantes, mostrando que se activa rápidamente en los cambios encubiertos de la atención visual. Bloqueos con agentes químicos o con lesiones han mostrado, en tareas de orientación de la atención, tiempos de reacción más lentos a estímulos diana dispuestos en zonas opuestas a la región tratada. En un estudio reciente, tres pacientes con lesiones talámicas en un hemisferio se dispusieron ante la misma tarea y respondían de forma más lenta a dianas del lado opuesto a la lesión, como en el caso de los monos. Estos datos contrastan con los obtenidos en sujetos con lesiones de los lóbulos parietales en los que al indicar la posición en la que aparecía el estímulo respondían como sujetos sin lesión. Sin embargo, no se observaron pérdidas en la capacidad perceptiva visual, descartando que las deficiencias estuvieran relacionadas con problemas en la percepción. La dificultad parecía venir de la capacidad amplificadora del foco atencional ya que después de intervalos amplios los pacientes respondían eficientemente al lado opuesto de la lesión. Esto apoya un posible **papel del tálamo como amplificador de la información atendida** (Posner y Rothbart, 2007).

Por otra parte, LaBerge y Buchsbaum realizaron un estudio con PET durante una tarea de conflicto con distractores de la atención. Se observó que, cuando los sujetos se encontraban con el procesamiento para discernir a qué hemisferio atender, se incrementaba la actividad en el pulvinar, pero no en la corteza visual primaria. Por tanto,

parece que el **núcleo pulvinar está específicamente implicado en filtrar localizaciones del campo visual que resultan irrelevantes** (LaBerge, 1995), además de potenciar la entrada de información relevante.

Los patrones encontrados con los estudios de lesiones en las regiones participantes en la orientación, muestran los efectos de las lesiones y se puede observar que implican diferentes funciones. A nivel clínico, **podemos encontrarnos con la red de orientación afectada en casos de heminegligencia adquirida y en otras patologías** en las que pueden verse afectadas las distintas áreas involucradas, así como sus interconexiones (Posner y Petersen, 1990; Posner y Dehaene, 1994; Estévez et al, 1997; Petersen y Posner, 2012).

El modelo que Posner plantea **es un modelo básico sobre cómo funciona el sistema atencional de orientación visual**. Distintas áreas como zonas superiores e inferiores de los lóbulos parietales, los campos oculares frontales, los colículos superiores y el núcleo pulvinar del tálamo, tienen un papel relevante en la orientación visual de la atención, como diversos estudios han demostrado (Corbetta et al, 2000 y 2002; Fan et al, 2002, 2005 y 2007; Callejas et al, 2005; Wang et al, 2005; Himmelbach et al, 2006). El lóbulo parietal liberaría el foco atencional del estímulo en el que se encontrase y lo dispondría para el desplazamiento a otra localización del campo visual, lo que se denomina el “desenganche”. Así, el tronco del encéfalo posibilitaría el movimiento mismo del foco y el tálamo actuaría seleccionando la información a atender, amplificándola y dando prioridad a su procesamiento ante posibles distractores para la detección de dianas y la producción de respuestas adecuadas (Posner y Petersen, 1990; Posner y Rothbart, 2007; Petersen y Posner, 2012). Todas estas estructuras posibilitan la atención selectiva visual, por lo que la lesión de al menos una de ellas, podría comprometer el proceso.

1.4.3. Red atencional de control ejecutivo

La última de las redes descrita por Posner es la encargada de ejercer el control voluntario sobre el procesamiento ante situaciones que requieren algún **tipo de planificación, desarrollo de estrategias, resolución de conflicto estimular o de respuesta, o situaciones que impliquen la generación de una respuesta novedosa** (Posner y Rothbart, 2007). Su estudio se ha realizado a través de tareas que presentan conflicto en la configuración estimular o a la hora de producir una respuesta compatible frente a otras incompatibles y erróneas, como es el caso de las tareas tipo Stroop (Stroop, 1935) o de flancos (Eriksen y Eriksen, 1974).

Los resultados más comunes son que **los sujetos son más rápidos y precisos para los ensayos en los que no existe conflicto** en relación a aquellos en los que si hay conflicto; o en aquellos donde los estímulos y los distractores son compatibles, en comparación con los incompatibles; entrando en juego procesos de control de respuesta y procesamiento de información que resolverían el conflicto (Posner y Rothbart, 2007; Corbetta et al, 1993; Colmenero, Catena y Fuentes, 2001; Bush, Luu y Posner, 2000).

Según Posner, la red ejecutiva involucraría principalmente a regiones del **Córtex prefrontal dorsolateral, dorsomedial y al córtex cingulado anterior**. Además, estaría estrechamente relacionada con otras estructuras motoras como los **ganglios basales, la corteza oculomotora, el córtex premotor y el área motora suplementaria**.

Estas regiones, y principalmente el **córtex cingulado anterior**, se han relacionado con numerosas actividades que requieren la selección de objetivos frente a estímulos competidores o pruebas con cierto grado de conflicto cognitivo. También se ha documentado que el córtex cingulado anterior, parece estar muy relacionado con la focalización ante estímulos objetivo en tareas que requieren detectar estímulos visuales que deben ser discriminados por su color, forma, movimiento o significado (Corbetta et al, 1993; Colmenero, Catena y Fuentes, 2001; Bush, Luu y Posner, 2000).

De este sistema dependería la integridad en aquellos trastornos donde estén comprometidos mecanismos atencionales como la atención dividida, la preparación o expectativa atencional, la inhibición y la atención sostenida. Por su parte **los neurotransmisores más abundantes en esta red son el glutamato, la acetilcolina y la dopamina** (Posner y Petersen, 1990; Posner y Dehaene, 1994; Estévez et al, 1997; Petersen y Posner, 2012).

1.5. El paradigma del Attention Network Test (ANT)

1.5.1. Estudios de set atencional

Las **expectativas del sujeto** influyen en el procesamiento de la información que éste va a recibir, por lo que tienen una función muy importante. Es por ello que han sido muy estudiadas en el campo de la atención. Dichas expectativas provocan un fenómeno que se denomina “**set atencional**” el cual se caracteriza por facilitar el proceso exploratorio, el mantenimiento de la atención, reducir las alternativas de interpretación y alertar al sujeto. En estas tareas se pide a los sujetos que respondan de una forma determinada ante ciertos estímulos y se les informa de la existencia de una señal de aviso que les facilita predecir la respuesta que debe dar ante el estímulo. **Los efectos anticipatorios, por su parte suelen ser positivos** (Posner, 1978), pero cuando no se cumplen los acontecimientos previstos los efectos son negativos. De forma general podemos afirmar, tal y como han señalado numerosos estudios que en aquellas ocasiones en las que el estímulo es precedido por una señal de aviso, las respuestas son más rápidas y esto queda reflejado en los menores tiempos de reacción. El sujeto, en los casos en los que las previsiones son erróneas, requiere reorientar su atención hacia la tarea o el objeto al que en principio no atendía, lo que lleva a un deterioro en el rendimiento, es decir un mayor tiempo de reacción. (Posner y Rothbart, 2007; Corbetta et al, 1993; Colmenero, Catena y Fuentes, 2001).

En los **estudios de “set atencional”**, la presentación de una clave (o indicio) con información respecto a las características temporales o espaciales del estímulo que vendrá a continuación es de los diseños experimentales más utilizados y podemos distinguir dos tipos:

- 1.- **Claves temporales**: se produce cuando la señal informa de que está a punto de aparecer el estímulo objetivo. Se espera con ello que el sujeto de una respuesta más rápida ante la llegada del estímulo (Bertelson, 1967; Niemi y Näätänen, 1981).
- 2.- **Claves espaciales o de localización**: la señal indica la localización donde posiblemente aparecerá el estímulo. Se usa en tareas de detección y búsqueda del estímulo diana, siendo el objetivo de éstas analizar el proceso de orientación y exploración de la atención, como también los mecanismos por los que se produce el desplazamiento de la atención en el campo visual (Posner, 1980; Chica et al., 2014).

1.5.2. Paradigma de costes y beneficios de Posner

Uno de los paradigmas más utilizados en estos estudios de “set atencional” es el **paradigma de costes y beneficios** (o “de claves”) que utilizó Posner (Posner, 1978). Este paradigma consiste en una tarea de atención selectiva en la que se presentan una serie de estímulos que van precedidos por una señal de alerta. Se analizan los efectos que tiene la señal sobre el estímulo con tres condiciones experimentales básicas, la de beneficio, la de coste y la de control:

- La **condición de beneficio** es aquella en la que la señal indica correctamente dónde aparecerá el estímulo objetivo (ensayo válido).
- La **condición de coste** es aquella en la que la señal indica de manera errónea por dónde aparecerá el estímulo objetivo (ensayo inválido).
- En la **condición de control o neutra**, la señal no proporciona información sobre la futura localización del estímulo (ensayo neutro).

En general, la literatura existente apunta que las respuestas de los sujetos son más rápidas cuando la indicación de la señal coincide con el lugar de aparición del estímulo y se hacen más lentas cuando no coinciden; es decir la condición de costes (Posner y Rothbart, 2007; Corbetta et al, 1993; Colmenero, Catena y Fuentes, 2001).

1.5.3. Paradigma de Flancos de Eriksen

Otro paradigma que claramente ha influido en la construcción del ANT ha sido el **paradigma de flancos** o “de conflicto” (Eriksen y Eriksen, 1974). Resumidamente, el test de flancos consiste en identificar un estímulo (el estímulo objetivo) que se presenta flanqueado de otros estímulos (distractores) a los que hay que ignorar. La tarea del sujeto es una tarea de elección que consiste en dar un determinado tipo de respuesta, en función del objetivo que aparece en la pantalla.

La manipulación experimental básica en esta tarea es la relación que se establece entre el tipo de respuesta asociada al estímulo objetivo y el tipo de respuesta asociada al flanco o distractor, en el caso de que fuera un estímulo objetivo. Dicha manipulación ha sido conocida como **relación de compatibilidad entre el objetivo y el flanco**. En concreto, cuando los flancos llevan asociada la misma respuesta que el objetivo, se dice que los flancos son “compatibles” con el objetivo (condición de compatibilidad o congruencia), cuando los flancos llevan asociada una respuesta contraria a la que provoca el objetivo; se dice que los flancos son “incompatibles” con el objetivo (condición de incompatibilidad o incongruencia); y, finalmente, cuando los flancos no llevan asociados ningún tipo de respuesta, se dice que los flancos son “neutros” (condición neutral) (García-Sevilla, 2007).

1.5.4. Descripción del Attention Network Test (ANT)

Para el estudio de las bases neuronales de la atención, Posner, además de presentar su modelo neuroanatómico anteriormente descrito, propuso la combinación del paradigma de costes y beneficios por claves y el de la tarea de flancos, como una forma de medir las áreas atencionales de forma independiente **con el paradigma del Attention Network Test (ANT)**. Se trata de una herramienta con capacidad de medir las tres redes atencionales del Modelo de Posner descritas anteriormente (alerta, orientación y control ejecutivo) con un solo test, proporcionando datos de forma precisa sobre el estado de estas redes (Fan et al, 2002).

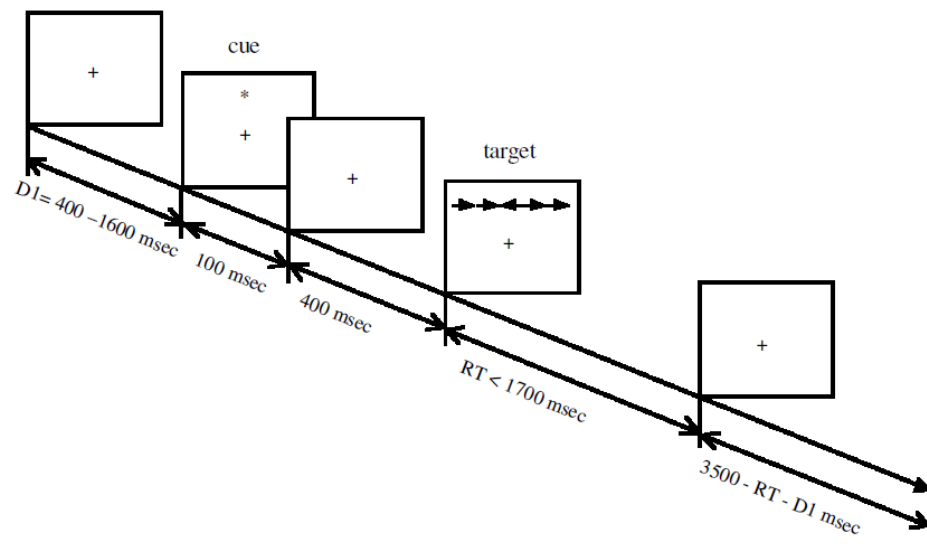


Figura 1.2: Paradigma utilizado por el grupo de Posner en el estudio original del Attention Network Test (Extraído de Fan et al., 2002).

En este paradigma, en cada ensayo se presentan dos estímulos. El primero realiza una función de aviso o clave (*Cue*) que indica que va a ser seguido por otro estímulo objetivo (*target*) que consiste en una flecha. La tarea consiste en indicar qué orientación tiene la flecha (izquierda o derecha), pulsando un botón izquierdo o derecho según corresponda.

Las claves de aviso pueden ser diversas:

- una **clave central** que no indica en qué región del espacio visual aparecerá el estímulo objetivo y que se localiza sobre el punto de fijación donde el sujeto debe mantener su mirada ("*central Cue*"). Esta clave sólo aporta información temporal.

- una **clave espacial** (“*spatial Cue*”), que puede indicar, aparte de la información temporal, en qué lugar se presentará el estímulo objetivo o diana.
- una condición que no presenta ningún tipo de clave y que es denominada **condición sin clave o ausencia de clave** (“*no Cue*”). Cada una de estas condiciones puede asociarse a mecanismos de alerta o vigilancia y de orientación espacial de la atención.

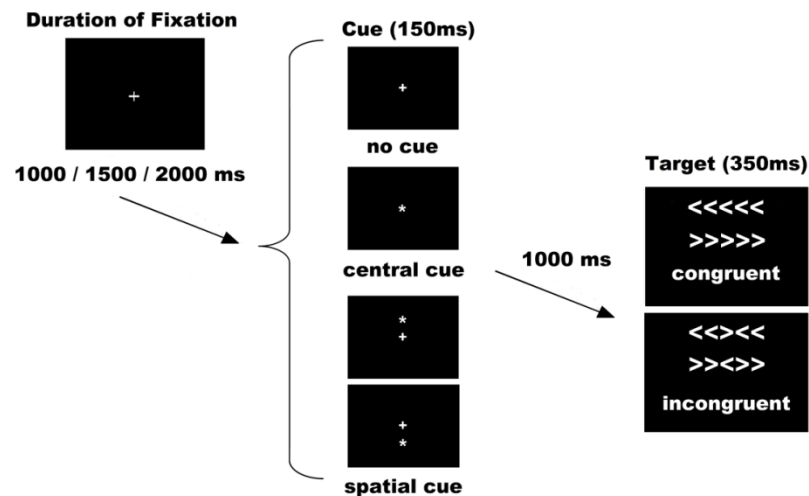


Figura 1.3: Paradigma Attention Network Test utilizado en este estudio (Extraído y modificado de Fan et al, 2005).

Otra variación que define las distintas condiciones experimentales es la dimensión denominada **congruencia/incongruencia**. Un estímulo objetivo o flecha en este caso es congruente si está flanqueado por otras flechas que apuntan en la misma dirección e incongruente si apuntan en sentido contrario (Véase figuras 1.2 y 1.3). Esta variable experimental estaría relacionada con la tercera red descrita anteriormente o ejecutiva y la resolución de conflictos. Como resultado de la combinación de las condiciones de clave y las condiciones de congruencia del estímulo objetivo, **el paradigma consta de seis condiciones experimentales** que podríamos emparejar de la siguiente manera:

1. La condición de No clave y estímulo objetivo con flancos congruentes (NC-C)
2. La condición de No clave y estímulo objetivo con flancos incongruentes (NC-I)
3. La condición de clave central y estímulo objetivo con flancos congruentes (CC-C)
4. La condición de clave central y estímulo objetivo con flancos incongruentes (CC-I)
5. La condición de clave espacial y estímulo objetivo con flancos congruentes (SC-C)
6. La condición de clave espacial y estímulo objetivo con flancos incongruentes (SC-I)

Según los creadores del paradigma (Fan et al, 2002), con este diseño experimental se pueden analizar las tres redes esenciales del proceso atencional humano.

- Se puede calcular **la eficiencia de la red de alerta** sustrayendo el tiempo de reacción obtenido para los estímulos precedidos de la condición 'sin clave' respecto de los precedidos con la clave central.
- En el caso de **la red de orientación** se realiza calculando la diferencia entre los ensayos iniciados con una clave central frente a aquellos iniciados con la clave espacial.
- Para **la red ejecutiva** se emplea la sustracción del tiempo de reacción de los ensayos incongruentes frente a los congruentes, lo que da una medida del efecto de conflicto (Fan et al, 2002; Fan et al, 2009).

Finalmente, tras la revisión de la bibliografía existente podemos resumir que los **resultados conductuales típicamente encontrados** (Roberts, Summerfield y Hall, 2006; Konrad et al, 2005; Greene et al, 2008; Neuhaus et al, 2010; Fan et al, 2005; Fan et al, 2009; Vázquez-Marrufo et al, 2011) con el paradigma del ANT son los siguientes:

- **Diferencias significativas entre las condiciones de no señal (No Cue, NC), señal central (Central Cue, CC) y señal espacial (Spatial Cue, SC).** Estas diferencias consisten en una reducción de los tiempos de reacción desde la condición de no señal a la de señal central y de esta a la de señal espacial.
- **Las condiciones congruentes presentan menor tiempo de reacción y mayor porcentaje de aciertos en relación con las condiciones incongruentes.** Éstas provocan tiempos de reacción más lentos y menor índice de aciertos.

Por otra parte, además de la propuesta de diferentes regiones del cerebro como las posibles localizaciones de las redes atencionales, se ha sugerido **un cierto grado de independencia entre ellas** (Fernández-Duque y Posner 1997, Fan et al, 2005). Los primeros estudios que investigaron la dependencia o no de las redes atencionales enfatizaron como **las redes podían ser estudiadas operando independientemente** (Posner y Petersen, 1990; Fan et al, 2002). En el estudio original que presentó el ANT (Fan et al, 2002), hubo una independencia estadística entre las manipulaciones realizadas sobre las condición de orientación y la de conflicto, aunque la manipulación de la condición de alerta no mostró una independencia total con las otras condiciones. No obstante, las puntuaciones obtenidas en cada red no correlacionaron entre sí, sugiriendo que las diferencias individuales en un componente no podían ser atribuidas a diferencias individuales en otro componente, ni tampoco a un factor adicional que pudiera haber influenciado en todos los componentes en conjunto. En los últimos años, Fan y sus colaboradores han extendido la investigación del ANT aportando más apoyo directo a **la evidencia de la separación de las tres redes atencionales en distintas redes funcionales** (Fan et al, 2005 y 2007).

Otros estudios, sin embargo, han demostrado que la **interacción entre las redes existe** (Coull et al, 2001; Fossella et al, 2002) y parece haber **interacciones** significativas entre las distintas medidas de cada una de las redes, así como las interacciones entre las distintas variables experimentales sin sustracción del ANT. Por ello, tal y como señala Galvao et al, 2014, dichos

parámetros son un aviso para interpretar con cautela los resultados obtenidos con este paradigma. Además, dado que el estudio del ANT ha sido abordado clásicamente a partir del cálculo de las redes, no parece posible aclarar que está ocurriendo en cada una de las condiciones de manera aislada y si realmente estamos midiendo lo que creemos medir con este paradigma (alerta, orientación y resolución de conflicto). Por tanto, podemos afirmar que **existe cierta confusión a la hora de comprender que está sucediendo en cada una de las condiciones del ANT** dado el complejo patrón de efectos de interacción que se han evidenciado. Aún quedan dudas sobre cómo el sistema atencional está funcionando en este paradigma. En este sentido, es posible que el estudio de los correlatos neurofisiológicos aporte algo de luz a esta cuestión.

1.5.5. Attention Network Test: Aportaciones anatómicas

Desde el estudio original en 2002 de Fan y colaboradores (Fan et al, 2002), diversos estudios han descrito en más detalle la anatomía y la fisiología de las redes atencionales y las posibles variables que pueden modular cualquiera de estas redes.

Por ejemplo, un estudio trató de comprobar en una amplia muestra de sujetos sanos si había alguna relación entre el grosor cortical medido con Imagen por Resonancia Magnética Nuclear, y el rendimiento en la ejecución del ANT (Westlye et al, 2011). Los resultados mostraron **correlaciones específicas entre el grosor cortical en determinadas áreas y las puntuaciones calculadas para la red ejecutiva y la red de alerta** del ANT. En concreto, además del córtex cingulado anterior, el córtex prefrontal dorsolateral y el giro frontal inferior derecho para la red ejecutiva; y zonas de las áreas parietales para la red de alerta, el estudio permitió añadir algunas zonas específicas más a cada una de las redes. Por otra parte, las puntuaciones calculadas para la **red ejecutiva se correlacionaron negativamente con la medida del grosor cortical en un área desde el córtex cingulado anterior izquierdo** (no se encontró efecto bilateral), hasta el polo frontal del mismo hemisferio, así como en zonas del córtex prefrontal dorsolateral del hemisferio izquierdo (Westlye et al, 2011). Se sabe que el giro cingulado anterior se relaciona con el procesamiento y resolución de conflictos, en una gran cantidad de situaciones (Bush et al. 2000; Cabeza and Nyberg, 2000), y también se ha demostrado su activación en relación a la red ejecutiva medida por el ANT (Fan et al, 2005), así como en otras tareas de control cognitivo (Fan, Fossella, et al. 2003; Wager et al. 2005)

Siguiendo con los resultados encontrados por Westlye y colaboradores, también se encontró en el **hemisferio izquierdo**, una correlación negativa y significativa entre las puntuaciones obtenidas en la red ejecutiva y la zona que abarca desde el giro temporal lateral superior hasta la corteza insular, así como con el giro frontal inferior y la unión temporoparietal. El efecto encontrado en la zona frontal inferior fue especialmente pronunciado para este hemisferio, incluyendo los pares triangulares y operculares (área de Brodmann 44 y 45 respectivamente); así como zonas del giro frontal rostral medial. En cuanto al **hemisferio derecho**, se encontró una correlación significativa y negativa entre las puntuaciones obtenidas en la red ejecutiva con áreas en zonas laterales y mediales del lóbulo temporal que

se extendían hasta la unión temporoparietal, el córtex parietal inferior y áreas frontales laterales inferiores.

Por su parte, existen numerosas evidencias obtenidas en estudios con resonancia magnética estructural y funcional, así como en estudios de lesiones, que sugieren que **el giro frontal inferior derecho** está fuertemente relacionado con los procesos de control cognitivo relacionados con la inhibición o la demora de respuestas (Aron et al, 2003, 2004, 2007), lo que facilita la ejecución en los ensayos con estímulos objetivos incongruentes del ANT (Westlye et al, 2011).

Asimismo, otros estudios previos ya han relacionado el **giro frontal inferior y superior derecho** con la red de resolución de conflictos o red ejecutiva (Fan, Fosella, et al, 2003). Además, el giro frontal inferior derecho está también relacionado con la detección de claves relevantes, independientemente de si la detección es seguida por una inhibición de una respuesta motora, la generación de una respuesta motora o ninguna de estas (Hampshire et al., 2010); lo que demuestra la relevancia de esta estructura en el procesamiento atencional.

Los resultados del estudio de Westlye sugieren que, **a un grosor cortical menor en las áreas mencionadas, encontraremos un incremento relativo de los tiempos de reacción en la condición incongruente del ANT en relación a la congruente**, lo que sugiere una posible asociación entre las áreas mencionadas y la red ejecutiva (Westlye et al, 2011).

Por otra parte, estos investigadores también analizaron **la red de alerta**. El estudio mostró correlaciones entre las puntuaciones de esta red con el grosor cortical de zonas laterales y mediales del lóbulo parietal superior del hemisferio izquierdo, así como con zonas posteriores del cíngulo, la corteza retroesplenial (áreas de Brodmann 26, 29 y 30) y el precúneo del mismo hemisferio. Estudios con lesiones han sugerido la implicación específica de **áreas frontoparietales en la red de alerta, pero en el hemisferio derecho** (Posner and Petersen 1990; Robertson et al. 1995; Sturm and Willmes 2001). Sin embargo, en otro estudio con RMf se demostró un incremento de la activación de áreas del lóbulo parietal inferior y superior izquierdo, así como en áreas frontales del mismo hemisferio, relacionada con condiciones de alerta (Fan et al, 2005).

Esto ha llevado a postular que las **activaciones del hemisferio izquierdo** encontradas en condiciones de alerta (condición sin clave y condición de clave central) del ANT podrían ser explicadas por el hecho de que, en ocasiones, la clave puede ser usada para predecir, no solo la localización sino también el momento de la llegada del estímulo objetivo y, por tanto, **servir tanto como clave informativa temporal, como espacial** (Coull et al, 2000; Fan et al, 2005).

Según Westlye y sus colaboradores, el hecho de que el intervalo temporal utilizado entre clave y estímulo fuese constante en su estudio y en otras investigaciones, puede explicar el aspecto temporal de la clave de aviso y su relación con los resultados anatómicos encontrados (Westlye et al, 2011).

A pesar de que en este estudio no se encontraron correlaciones significativas entre el grosor cortical de ninguna área y las puntuaciones para la red de orientación, no hay que olvidar que

las **cortezas frontoparietales izquierdas** están implicadas en el sistema atencional (Coull et al, 2000; Nobre et al, 2001). Además, como comentamos en un apartado anterior, en la orientación de la atención hacia la localización espacial previamente señalada por claves visuales, diversos estudios señalan la importancia de una **red cortical lateralizada en el hemisferio derecho** que incluye a áreas prefrontales, incluyendo los campos oculares frontales, y a áreas parietales, incluyendo la corteza parietal superior y la unión temporoparietal (Kastner et al. 1999; Corbetta and Shulman 2002; Fan et al. 2005).

Existe otro trabajo que también ha aportado información precisa sobre la anatomía de las redes atencionales donde los autores se centraron en la contribución de distintas subregiones del lóbulo parietal posterior en la atención. Los resultados mostraron **una relación entre el grosor cortical e integridad de la materia blanca de regiones parietales inferiores derechas, y la ejecución en la red de orientación** medida con el ANT (Yin et al, 2012). Además, se observó que la integridad de la materia blanca que conectaba regiones inferiores de los dos lóbulos parietales mediaba el rendimiento en la red de orientación. El grosor cortical del **giro angular** también mostró una correlación significativa con la ejecución en esta red atencional. En este sentido, ya algunos estudios previos habían relacionado **lesiones del giro angular derecho** con problemas en la orientación de la atención al lado contralesional (Mort et al, 2003; Hillis et al, 2005).

En cuanto a **la red ejecutiva**, las puntuaciones obtenidas en esta red se asociaron estadísticamente con la integridad de la materia blanca en el giro supramarginal derecho (zona inferior del lóbulo parietal). Otros estudios ya han señalado como **zonas prefrontales** reciben información de la vía visual ventral y juegan un papel fundamental en la detección de conflictos, estando el giro supramarginal incluido dentro de esta red frontoparietal implicada en la atención (Badre et al, 2004; Walsh et al, 2011; Yin et al, 2011).

Además, estudios recientes han señalado la implicación del **giro supramarginal** en la detección de conflictos sensoriales (Papeo et al, 2010) y la toma de decisiones (Hartwigsen et al, 2010), así como la conexión anatómica de zonas ventrales de la corteza premotora con el giro supramarginal, lo que sugiere la implicación de esta zona en la supervisión del conflicto y en los procesos implicados en la atención visual para la acción (Rushworth, Behrens, y Johansen-Berg, 2006). Los análisis realizados por Yin y su equipo también revelaron una correlación entre la puntuación en la red de alerta medida por el ANT y una medida de la densidad y el diámetro de la materia blanca local que conectaba **el tálamo derecho con el área motora suplementaria**, aunque ningún efecto se encontró en zonas del lóbulo parietal para esta red.

En este sentido, años antes otros estudios **mostraron un aumento de actividad del córtex cingulado anterior, el tálamo** (Yanaka et al, 2010) y **el área motora suplementaria** (Coull et al, 2001; Yanaka et al, 2010) en relación a la presentación de un estímulo como clave de alerta. En conjunto, estos resultados señalan como áreas diferentes dentro de zonas posteriores del lóbulo parietal, se asocian con distintos componentes de la atención, destacando la contribución de **las zonas posteriores del lóbulo parietal en la atención visual** (Yin et al, 2012).

Otros autores también han destacado la importancia de **zonas posteriores del lóbulo parietal** en los procesos que median entre la entrada de la información sensorial y la respuesta motora resultante (Schiff et al, 2011).

Un estudio posterior del mismo grupo de investigación siguió profundizando en las áreas anatómicas asociadas a cada una de las redes atencionales medidas con el ANT, pero esta vez el análisis con DTI (por las siglas en inglés de *Diffusion Tensor Imaging*) fue más allá de zonas pertenecientes al lóbulo parietal. Los resultados mostraron que el tracto cerebelo-talámico estaba implicado en la red de alerta medida con el ANT (Ge et al, 2013), el cual se sabe conecta el núcleo dentado del cerebelo con el tálamo (Gallay et al, 2008). Según el grupo de Ge, este tracto transmite información desde **el cerebelo hacia el tálamo** a través de los impulsos neuronales del sistema sensorial, y estos impulsos neuronales **se transmiten al córtex** para mantener el estado de alerta a través de la radiación talámica hacia el córtex. Para afirmar esto, este grupo de investigadores se apoyó en evidencias previas destacando el importante papel que juega el córtex prefrontal en la alerta medida por el ANT y que hemos comentado en apartados anteriores de este trabajo (Fan et al, 2005), señalando la demostrada relación mutua que existe entre el córtex prefrontal y la vía cerebelo-talámica-cortical y su implicación en la atención (Troster et al, 2002; Hatta et al, 2004). Por otra parte, la red de orientación se asoció con el fascículo longitudinal superior derecho, el cual lo forman haces longitudinales y bidireccionales, constituido por fibras axónicas que conectan el lóbulo frontal con los lóbulos occipital, parietal y temporal; en cuanto que la red ejecutiva se asoció con la zona anterior de la corona radiada, la cual conecta el lóbulo frontal y el córtex cingulado anterior (Ge et al, 2013).

Otras áreas anatómicas también parecen tener implicación en la correcta ejecución del ANT. En un estudio en el que también se utilizaron imágenes por resonancia magnética con tensor de difusión o DTI, se encontró una correlación significativa entre las puntuaciones obtenidas en la **red de alerta medida por el ANT y el brazo posterior izquierdo de la capsula interna** (Niyogi et al, 2010), estructura que transmite información motora y sensorial entre el córtex cerebral y la médula espinal (Schünke et al, 2007).

Asimismo, los autores informaron de una asociación entre **el esplenio del cuerpo calloso y la ejecución en la red de orientación**, estructura cuyo papel modulador en el funcionamiento de la red de orientación de la atención visual ha sido anteriormente demostrado en estudios de lesiones (Noudoost et al, 2006) y en estudios con RMf (Weber et al, 2005).

Por último, Niyogi y sus colaboradores (2007) también informaron de una asociación entre la **red ejecutiva y la zona anterior de la corona radiada**, estructura ampliamente conectada con el lóbulo frontal (Lazar et al, 2003) y que, como comentamos anteriormente, otros estudios también han relacionado con la red ejecutiva (Ge et al, 2013).

1.6. TDAH, Attention Network Test y potenciales evocados

Una posibilidad para clarificar y aislar los efectos interactivos del paradigma del ANT explicado en apartados anteriores es a través de medidas neurofisiológicas como los Potenciales Evocados Cognitivos. Éstos en relación a la actividad cognitiva han despertado mucho interés en el campo de la Psicología por ser considerados específicamente adecuados para estudiar las funciones cognitivas en el ser humano (Carretié e Iglesias, 1995). Esta técnica ha permitido estudiar la actividad electrofisiológica relacionada con diversos procesos psicológicos, entre ellos la función atencional. En este sentido, la Psicofisiología ha prestado gran interés en profundizar en el entendimiento de la atención, en cómo se produce y qué zonas del cerebro se relacionan con este proceso, para así poder conocer qué ocurre en las personas con problemas atencionales y por ende como abordar su tratamiento de forma práctica.

En este trabajo nos centraremos en las técnicas de análisis de **los Potenciales Evocados Cognitivos que se extraen de la señal del electroencefalograma (EEG)**, así como en su utilidad a la hora de la evaluación del funcionamiento cerebral durante la puesta en marcha de diversos mecanismos atencionales en pacientes adultos con diagnóstico de TDAH.

De forma genérica podemos afirmar que los primeros componentes que aparecen entre los 100 y los 200 ms tras una estimulación sensorial específica resultan de gran utilidad para el estudio de variables cognitivas como la atención y el procesamiento inicial de la información en cortezas cerebrales asociativas relacionadas con la modalidad sensorial concreta (Regan, 1988; Carretié e Iglesias, 1995). Obviando ciertos componentes del segmento inicial en el procesamiento de la información, como el componente C1 (Gómez et al, 1994); Clark, Fan y Hillyard, 1995), **los primeros componentes que nos encontraremos son el componente P100 o P1 y el componente N100 o N1** que pasamos a describir a continuación:

1.6.1. Componentes P1 y N1

El **componente P1**, de amplitud positiva, suele aparecer alrededor de los 100 ms y se usa con frecuencia en la clínica para medir las **alteraciones de las vías sensoriales**. Permite saber, por ejemplo, el tiempo que tarda en llegar la información desde la retina a la corteza visual extraestriada si estudiamos la vía visual (Gómez et al, 1994; Clark, Fan et al, 1995). Su uso en

el estudio de la atención también es importante por tratarse del primer componente que **puede ser modulado atencionalmente**. (Hillyard, Vogel y Luck, 1998; et al, 2000; Luck et al, 2000). Presenta mayor amplitud en la condición atendida que en la no atendida (Hillyard et al, 1995; Vázquez et al, 2002).

El **componente N1** por su parte, suele formarse en el intervalo entre los 140 y los 200ms, donde pueden observarse varias inflexiones negativas que se elicitán al mismo tiempo en distintas localizaciones sobre el cuero cabelludo. Este componente muestra una **mayor amplitud ante estímulos que el sujeto atiende**, bien de una forma pasiva, por su particular significación o novedad, como las respuestas de orientación (Graham y Hackley, 1999; Iwanami, Suga y Kanamori, 1994; Atienza, Cantero y Gómez, 2001); o bien de forma activa, porque la tarea requiera prestar atención a un estímulo concreto, independientemente de sus características físicas (Hackley y Graham, 1991; Hillyard et al, 1995; Vázquez et al, 2002; Vaquero et al, 2004).

Tanto el componente P1 como el N1 han sido ampliamente explorados por numerosos investigadores mediante paradigmas de atención selectiva visual. **Los estímulos visuo-espaciales atendidos se asocian con un incremento de la amplitud tanto del componente P1 como del N1**, en cuanto que los estímulos no atendidos se asocian con una disminución de la amplitud de ambos componentes. Es interesante que, si el paradigma atencional que estemos aplicando **no requiere hacer una selección espacial**, sino una selección basándose en las características no espaciales de los estímulos (p. ej., discriminar por el color o la forma), **no se modulan estos componentes** (Hillyard et al, 1995; Hillyard y Anllo-Vento, 1998).

Si nos centramos en los efectos encontrados en estos componentes ante paradigmas atencionales donde aparecen estímulos precedidos por claves válidas e inválidas (como los trabajados por Posner y colaboradores), se comprueba que **ambos componentes tienen una mayor amplitud para la condición atendida válida en comparación con la inválida** (Mangun y Hillyard, 1995). Esto ha sido interpretado como un **apoyo a la hipótesis de la selección atencional temprana** y, sobre todo, como un correlato fisiológico de la ventaja conductual que ofrece una señal válida para la localización de estímulos objetivos frente a una señal inválida (Clark et al, 1995; Clark y Hillyard, 1996).

Otros estudios en los que también se emplearon claves espaciales han proporcionado más datos acerca del significado funcional que representan estos componentes. Así, Mangun y Hillyard demostraron la **posible disociación entre P1 y N1** mediante el diseño de dos tareas. La primera consistía en discriminar la altura de una barra y elegir entre dos alternativas. Una vez realizada la discriminación el sujeto debía pulsar un botón cuando apareciera una barra alta y otro botón cuando la barra fuera corta. En la otra tarea, los autores exigieron esta vez a los sujetos la simple detección de la aparición de la barra. En el caso de **P1 no se observaron diferencias entre la discriminación y la detección**. Sin embargo, **el componente N1 mostró un comportamiento distinto según la tarea**. En la tarea de discriminación se detectó una modulación significativa de la amplitud del componente frente a la ausencia de la misma en la tarea de detección. La conclusión a la que llegaron los autores del estudio fue que **las claves**

podían focalizar la atención sobre una localización y esto era indicado por el componente P1. Sin embargo, cuando la tarea sólo exigía una detección y en consecuencia no era necesario un procesamiento detallado del estímulo atendido, el componente N1 no resultaba modulado en su amplitud, **lo que sugiere que este componente refleja posteriores estadios de análisis de la información atendida** (Mangun y Hillyard, 1991).

Diversas variaciones y versiones del paradigma de costes y beneficios de Posner donde se utilizan claves visuo-espaciales también han aportado datos interesantes. En este paradigma experimental, se presentan claves válidas, inválidas y neutras que indican la localización de los estímulos objetivos que aparecerán tras la clave. **La amplitud del componente P1 es similar para las claves válidas y neutras, pero atenuada para las claves inválidas** (Mangun y Hillyard, 1995). En cuanto a la **amplitud del componente N1, es similar para las claves inválidas y neutras, y mayor para las claves válidas** (Mangun y Hillyard, 1995). Estos resultados pueden ser interpretados de la siguiente forma:

- El **componente P1** reflejaría el coste de ser señalado por una clave inválida hacia una localización incorrecta del estímulo objetivo, con una reducción de su amplitud en la condición inválida.
- El **componente N1** reflejaría el beneficio de ser señalado por una clave válida hacia una localización correcta del estímulo objetivo, con un aumento de su amplitud ante la señalización válida (Coull, 1998).

Esto ha sugerido que los componentes P1 y N1 reflejan mecanismos de la atención específicos. Un aumento de la amplitud del componente P1 puede estar asociado a la supresión de los estímulos no atendidos, en cuanto que un incremento de la amplitud del componente N1 puede indicar una ganancia de los estímulos atendidos. Por tanto, podemos decir que **los incrementos de amplitud de ambas ondas están asociados con el incremento de la relación señal-ruido**. El P1 se asocia con una reducción en el ruido o focalización, en cuanto que el N1 se asocia con un incremento de la señal o ganancia sensorial (Hillyard et al, 1995; Coull, 1998; Worden et al, 2000). En este sentido, algunos autores han señalado que las diferencias entre los componentes P1 y N1 de la condición atendida y los de la no atendida se observan sólo sobre su amplitud y no en relación a la distribución sobre el cuero cabelludo, lo que sugiere que la atención **se muestra como un mecanismo de control de ganancia de la información sensorial, potenciando la información atendida frente a la no atendida** (Mangun et al, 1993).

Otros estudios han tratado de conocer qué estructuras cerebrales concretas se relacionan con la formación de estos componentes. Los generadores neuronales del **componente P1** en tareas visuales han sido localizados en la corteza extra-estriada lateral, concretamente en **el giro fusiforme** (Gómez et al, 1994; Clark, Fan y Hillyard, 1995; Clark y Hillyard, 1996; Di Russo et al, 2002).

Por su parte, el **componente N1** parece estar originado por múltiples generadores en la **corteza visual extra-estriada y en el plano temporal superior** (Gómez et al, 1994; Clark y

Hillyard, 1996; Di Russo et al, 2002), aunque también se han propuesto fuentes adicionales en **el lóbulo frontal** (Giard et al, 1994). Esta dificultad para encontrar los generadores neuronales del componente N1 se debe al solapamiento a nivel temporal y espacial que poseen las distintas inflexiones que lo forman, por lo que suele ser descrito por los distintos subcomponentes que se distinguen en latencia y distribución topográfica (Heinze et al, 1990; Clark y Hillyard, 1996; Di Russo et al, 2002). Según algunas investigaciones, el N1 podría compartir con el P1 algunos de sus generadores neuronales, lo que sugiere que podrían tener en común las mismas o cercanas áreas corticales. No obstante, sus generadores parecen estar distribuidos, por lo que se han propuesto varias fuentes neuronales posibles para explicar su origen, **implicando al córtex temporo-occipital ventral, y una mayor activación de regiones del córtex parieto-occipital dorsal** (Clark, Fan y Hillyard, 1995; Clark y Hillyard, 1996; Di Russo et al, 2002). Además, se ha demostrado la existencia de un **N1 temprano en torno a los 80-100 ms localizado en regiones frontales** que parece reflejar una activación del córtex frontal paralela a la actividad de regiones sensoriales primarias de la corteza cerebral asociada al análisis de los estímulos (Alcaini et al, 1994; Foxe y Simpson, 2002).

De forma genérica podemos afirmar que los resultados encontrados en los componentes P1 y N1 producidos ante estímulos atendidos y no atendidos en la modalidad visual, **son un reflejo de los mecanismos de selección atencional temprana que modulan la actividad neuronal en áreas de asociación extra-estriadas, incrementando la relación señal-ruido**. Estos mecanismos permiten proseguir con el procesamiento de los estímulos atendidos y atenúan el de los estímulos no atendidos. El componente N1 también refleja los procesos de reorientación. Es decir, en claves inválidas se produce un incremento de la amplitud en el lado contralateral al lugar ignorado.

Por otra parte, otros componentes más tardíos en el procesamiento de la información tienen también un papel muy relevante en el estudio de la atención, como el caso de la Variación Contingente Negativa del componente P3 que pasamos a desarrollar en los siguientes apartados.

1.6.2. Variación Contingente Negativa

La Variación Contingente Negativa o CNV (por las siglas en inglés *de Contingent Negative Variation*) fue uno de los primeros componentes descritos, hace ahora 50 años (Walter et al, 1964). Los paradigmas que generan este componente son varios y **todos relacionados con la atención y la expectativa**. Se trata de **un cambio de potencial evocado promediado negativo lento y de larga duración** que se desarrolla sobre la región frontocentral del cerebro durante el intervalo entre dos estímulos, el primero que sirve de aviso (normalmente denominado E1) y el segundo que sirve de estímulo imperativo y al que el sujeto debe responder de forma externa o encubierta (E2). Aparece de manera más prominente en el vértex y es bilateralmente simétrico (Tecce, 1972).

Comienza después del último componente positivo del potencial evocado correspondiente al primer estímulo (E1) -entre 200 y 400 milisegundos- y termina abruptamente con la presentación del segundo estímulo (E2). Su **duración depende del lapso que separa los dos estímulos, generalmente es de un segundo**, aunque se han observado CNVs incluso con lapsos entre estímulos (E1 y E2) de 20 segundos (Tecce, 1972). Se sabe que este **componente surge rápidamente y con una gran amplitud** (aproximadamente entre 20 y 40 microvoltios), **si el sujeto no está seguro de cuándo aparecerá dicho estímulo** (ante el cual tiene que ejecutar alguna respuesta). Sin embargo, irá aumentando su amplitud gradualmente a lo largo del tiempo tras el E1 si el sujeto está totalmente seguro de cuando aparecerá dicho estímulo imperativo (E2) (Tecce, 1972).

Su manifestación en forma de potencial negativo sobre la superficie del cuero cabelludo está originada por un incremento de la actividad o despolarización de las dendritas apicales de las células piramidales corticales provocada por aferencias talámicas, y refleja el nivel de excitación sobre amplias áreas de la corteza. En este sentido, existe cierto consenso al afirmar que el **procesamiento de los estímulos puede resultar facilitado al presentarse un estado de excitabilidad neuronal incrementada**, lo cual se vería reflejado por este componente (Marczynski, 1978; Amabile et al, 1986).

Además, se ha descrito una fase temprana de dicho componente, de carácter más cognitivo y relacionada con la orientación, llamada “onda O”; y una fase tardía más determinada por la preparación motora y relacionada con la expectativa, llamada “onda E” (Cattanach, 1993).

Diversos autores han señalado que el componente CNV puede reflejar el **proceso de preparación de las zonas cerebrales encargadas de dar una respuesta inminente**, así como la preparación de las regiones sensoriales implicadas ante la llegada de un estímulo (Brunia y Damen, 1998; Gómez, Marco y Grau, 2003; Gómez et al, 2004; Gómez, Flores y Ledesma, 2007).

Basándose en la idea de que el componente CNV se obtiene **durante periodos de preparación para la percepción y la acción**, se ha estudiado dicho componente durante esos periodos de preparación. Un estudio encontró que este componente podía dividirse en **una fase temprana y en otra fase tardía** (Gómez, Marco y Grau, 2003). La fase temprana estaba relacionada con el área motora suplementaria, la corteza cingulada anterior y algunas regiones posteriores. En cuanto que la fase tardía mostró una relación con la activación encontrada en la corteza prefrontal izquierda, la corteza frontal medial, la corteza motora primaria, la corteza cingulada anterior, y el área motora suplementaria, así como con la activación de algunas áreas posteriores como la región medial de la corteza occipital, la corteza cingulada posterior y áreas parietales y temporales. El análisis de la dinámica temporal de estos resultados mostró que la corteza cingulada anterior y el área motora suplementaria ponen en marcha áreas relacionadas con la acción y los procesos perceptivos necesarios para procesar el subsiguiente estímulo imperativo esperado por el sujeto (Gómez, Marco y Grau, 2003).

En otro estudio en el que se usó Magnetoencefalografía para determinar la localización de la fuente electromagnética generadora del componente CNV, se ha sugerido que **la fase final del componente tenía su origen en el área 6 de Brodmann** que corresponde a la corteza premotora (Hultin et al, 1996). También se ha asociado **la activación del córtex prefrontal al componente CNV** (Basile et al, 1997), ya que dicho componente se manifiesta en tareas que involucran procesos específicamente adscritos a áreas prefrontales, como la anticipación, la preparación, etc. (Fuster, Bauer, Jervey, 1985; Damasio, 1995; Fuster, 2001).

Otros estudios han señalado que la preparación para el estímulo objetivo y la respuesta (previamente señalada por la clave) **produce la activación preparatoria de las fuentes neuronales específicas que serán necesarias posteriormente para responder en la tarea** (Gómez, Flores y Ledesma, 2007). Basándose en esta idea, se analizó si las redes fronto-parietales que se saben activadas en estudios de Resonancia Magnética Funcional en tareas de atención endógena, se activaban también durante el periodo en el que aparece el componente CNV. Este estudio mostró que **las áreas con mayor activación durante el periodo coincidente con el componente CNV fueron aquellas localizadas en zonas frontales mediales y superiores, en áreas laterales fronto-parietales (incluyendo la corteza premotora) y en la corteza visual extraestriada**.

Por tanto, además de la activación descrita en estudios anteriores en la corteza premotora, corteza motora, áreas sensoriales posteriores y áreas frontales superiores y mediales, **la activación de la red fronto-parietal parece ser un factor principal para la generación del**

componente CNV, indicando un esfuerzo atencional endógeno durante el periodo de dicho componente.

Por otra parte, el equipo del Dr. Galvao-Carmona en un estudio reciente del 2014, describieron las bases neurales **del paradigma ANT en población sana**. En este sentido concluyeron que existe un nivel básico de activación (alerta tónica) en la condición de NC, representada por una tendencia negativa lenta del potencial evocado cognitivo hasta la aparición del estímulo objetivo. Además, se produce un aumento progresivo en la amplitud de la CNV relacionado con la cantidad de información proporcionada por las diferentes claves. Por su parte el análisis de fuentes reveló modulaciones específicas de la CNV relacionadas con la expectativa relacionada con la tarea en la condición NC; una modulación tardía para la condición CC, que representa una preparación motora genérica; y una modulación temprana y tardía para la condición SC que sugiere una activación previa sensorial y motora específica (Véase figuras 1.3 y 1.4).

En el caso del **componente CNV** en relación a la aplicación del ANT, los pocos estudios existentes hasta la fecha se han centrado principalmente en **poblaciones patológicas**.

Por ejemplo, en **esclerosis múltiple**; según Vázquez Marrufo et al en 2014, los pacientes muestran múltiples deficiencias atencionales a diferentes niveles. Concluyen que tanto los procesos de orientación como alerta atencional parecen estar relacionados con una disminución de la amplitud CNV. En el caso concreto de la condición espacial utilizando el paradigma ANT, este declive podría estar asociado con un déficit en la activación previa de los sistemas sensoriales y motores para procesar nuevos estímulos (Véase figura 1.5).

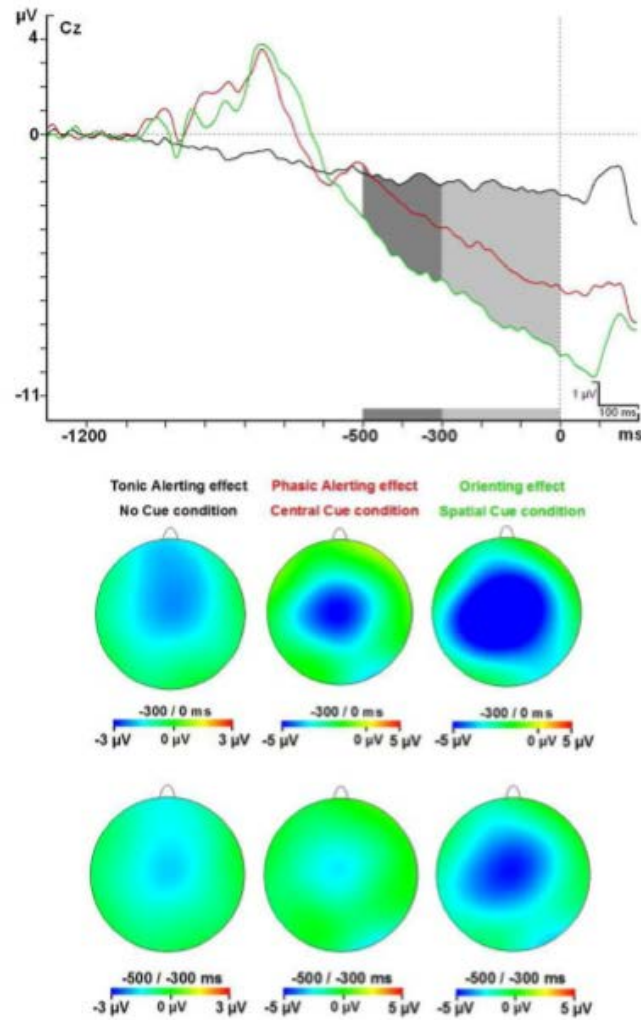


Figura 1.3: Modulaciones de la CNV en el electrodo Cz y mapas topográficos en sujetos sanos (tomado de Galvao-Carmona et al en 2014).

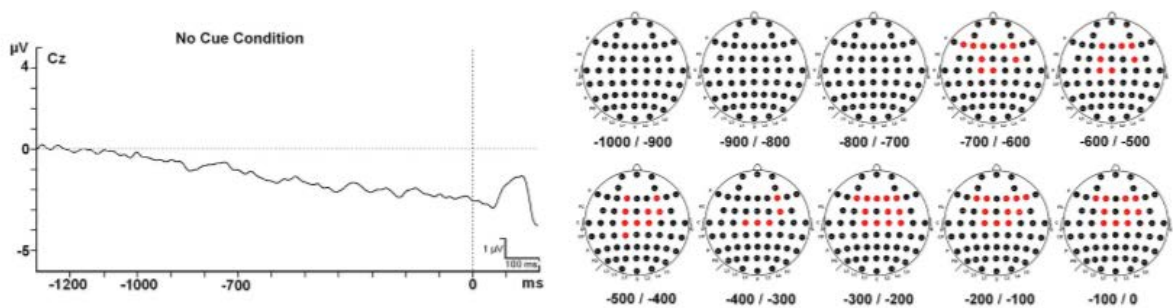


Figura 1.4: Modulaciones de la CNV para la condición NC del paradigma ANT en los electrodosque mostraron diferencias estadísticamente significativas (en rojo) para cada uno de los intervalos de 100ms hasta la aparición del estímulo objetivo (tomado de Galvao-Carmona et al en 2014).

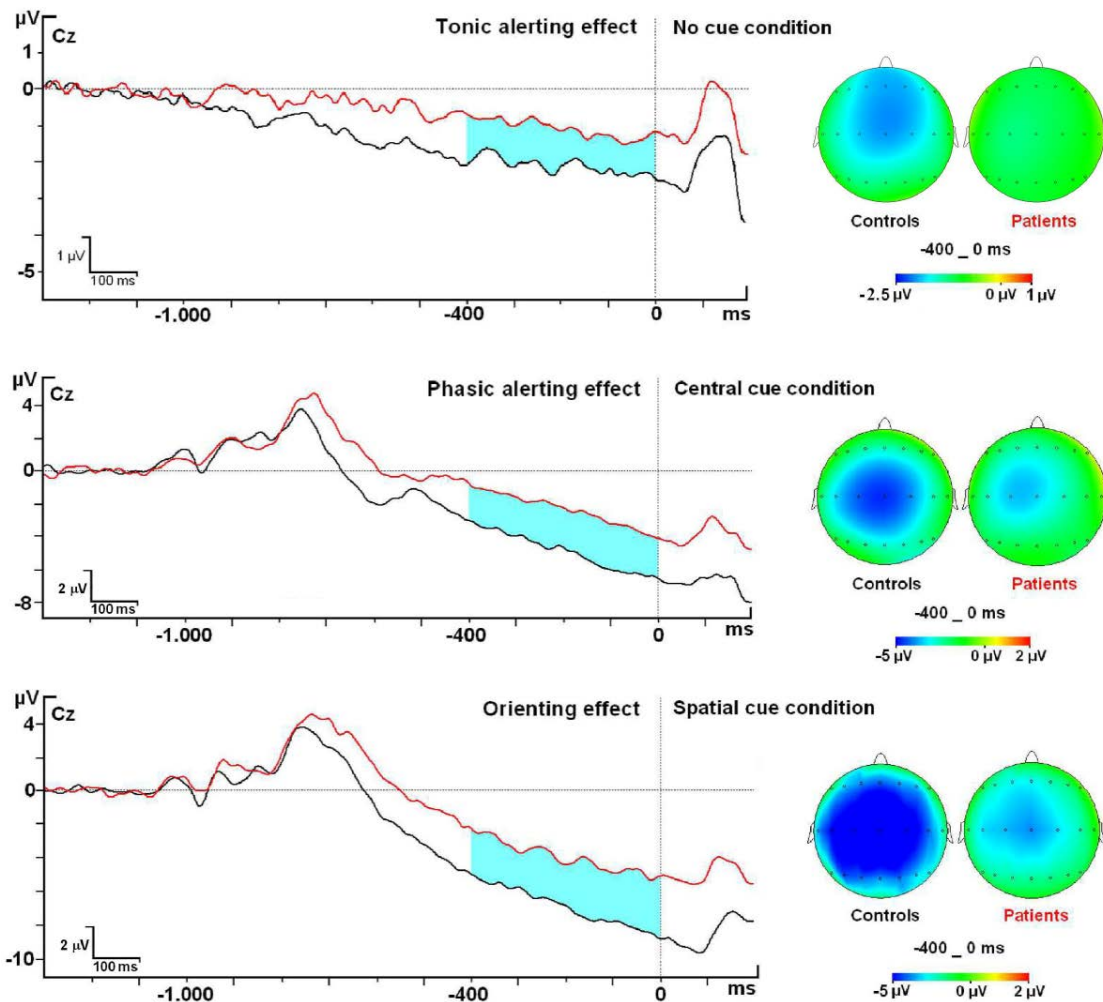


Figura 1.5: Modulaciones de la CNV en el electrodo Cz y mapas topográficos en pacientes con Esclerosis múltiple y controles sanos (tomado de Vázquez Marrufo et al en 2014).

Otro estudio aplicó el ANT y la técnica de los Potenciales Evocados a una muestra de personas mayores (edad media: 66 años) **con deterioro cognitivo leve** (Missonnier et al, 2013). Los autores encontraron una modulación del componente CNV en regiones fronto-centrales del cuero cabelludo en el intervalo entre la clave y el estímulo imperativo, según la condición de clave del ANT (Véase figura 1.6). De esta forma, encontraron una menor amplitud para la condición sin clave y una mayor amplitud para la condición espacial (alerta y orientación, información temporal y espacial), estando la condición de clave central entre las otras dos (alerta, información temporal). Según los autores de este estudio, **la amplitud del componente CNV se relacionaba por tanto con la cantidad de información aportada por las condiciones de clave del ANT. A mayor información, mayor amplitud de dicho componente** (Missonnier et al, 2013).

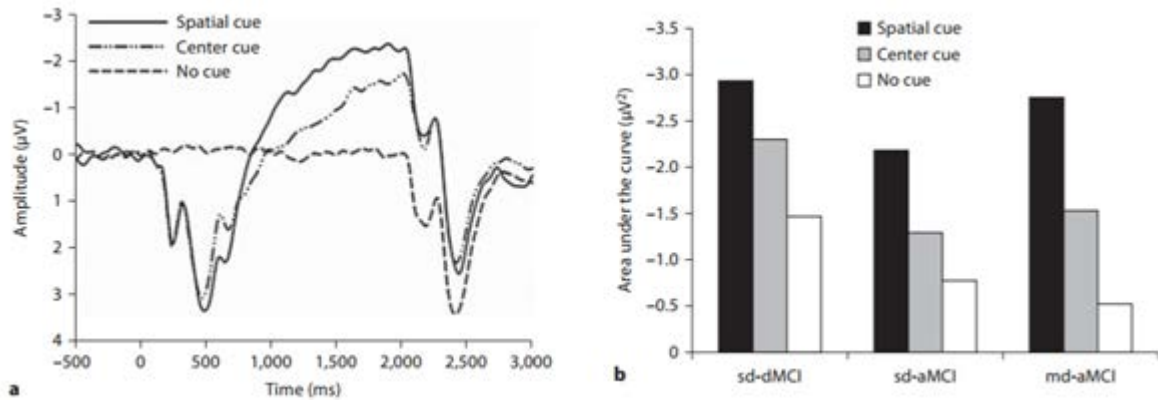


Figura 1.6: Gran promedio medido en los electrodos Fz y Fcz para ausencia de clave, presencia de clave central y presencia de clave espacial para todos los sujetos con deterioro cognitivo leve (DCI del Inglés MCI). La modulación del componente CNV se observa principalmente para las condiciones de claves espaciales y centrales. B Componente de CNV medido en sitio frontal en las tres condiciones de referencia para cada grupo DCI. (Tomado de Missonnier et al, 2013).

Finalmente señalar que los resultados comentados en los trabajos existentes hasta la fecha junto con el detallado análisis realizado en población sana sugieren una clara la relación **del componente CNV con mecanismos de expectativa atencional en el ser humano**, así como su relación con la preparación neuronal de determinadas áreas para realizar un procesamiento más eficaz del estímulo relevante para la tarea.

Igualmente, la **modulación del componente CNV podría estar relacionada con los mecanismos neurales de la preparación motora y/o sensorial**, de manera que, a mayor información proporcionada por la clave, mayor preparación sensorio-motora, lo que se refleja de forma inequívoca en el aumento de la amplitud del componente para cada una de las condiciones clavedel paradigma ANT. En este sentido señalar que el paradigma ANTparece idóneo en este contexto ya que permite el estudio de este componente en el intervalo inter-estimular entre la clave de aviso (*oCue*) y el estímulo (*o target*).

1.6.3. Componente P3

La función atencional no sólo modula la actividad de las áreas cerebrales primarias. La respuesta cerebral a estímulos objetivos ha permitido esclarecer las bases cerebrales de la atención en relación a la acción. En situaciones en las que las características de los estímulos determinan su relevancia para la tarea, sería esperable la implicación de otras áreas de orden superior que permitan tomar decisiones sobre la relevancia del estímulo y, de esa forma, actuar en consecuencia (Periáñez Morales et al, 2007).

En este sentido, una respuesta eléctrica cerebral asociada a la aparición de estímulos objetivos es el llamado componente P300 o P3, aunque a menudo se le denomina “complejo P300”. Sin duda, es el componente más conocido y estudiado en el campo de la electrofisiología. Se **ha empleado en el estudio de diferencias interindividuales** (Wilson y

Languis, 1990; Vázquez-Marrufo et al, 2013) o en el estudio de variables de **tipo afectivo** (Martínez-Selva, 1995), incluso en áreas de conocimiento diferentes de la Psicofisiología, como por ejemplo **en la ingeniería** o en su aplicación en interfaces cerebro-ordenador (Combaz et al, 2013).

Fue descubierto por Sutton, Baren, Zubin y John (1965) y su **distribución topográfica se localiza en torno a regiones centroparietales**. Su latencia se extiende desde los 250 a los 500 ms, aunque su pico máximo de amplitud suele ser entorno a los 300 ms posteriores a la aparición del estímulo objetivo. Es fácilmente observable en tareas asociadas al denominado paradigma “*oddball*” o de “rareza”, en el que estímulos infrecuentes se intercalan entre otros más frecuentes. Se ha demostrado que **la amplitud de P3 es mayor en el caso de los estímulos infrecuentes**, lo que sugiere su relación con la falta de expectativa ante el estímulo (Martínez-Selva, 1995), aunque también se ha encontrado que cuando los estímulos objetivo y los estándares tienen la misma probabilidad de ocurrencia, el componente P3 **manifiesta una mayor amplitud en respuesta a los estímulos identificados correctamente**, frente a los estímulos ignorados (Periáñez Morales et al, 2007).

La amplitud del componente P3 se ha vinculado clásicamente a la **activación de las regiones cerebrales necesarias para el mantenimiento de la información en memoria de trabajo cuando se actualiza el modelo mental del contexto** (Donchin y Coles, 1988). Según esta hipótesis, tras la percepción inicial de un estímulo, los sujetos comparan en memoria los atributos perceptivos de lo que acaba de ocurrir con los atributos del estímulo anterior. Si no se detectan cambios perceptivos, se conserva el esquema antiguo o modelo neural del contexto. En cambio, si se procesa un estímulo nuevo el sistema atencional debe actualizar la representación del contexto estimular, generando la aparición del componente P3. Según este modelo, el P3 sería **un indicador de las operaciones de almacenamiento en memoria de la información sobre el contexto estimular**. Otros estudios también han señalado su función **como indicador de la significación o relevancia que el sujeto otorga al estímulo debido a los requerimientos de la tarea** (Carretié e Iglesias, 1995). Además, algunos estudios relacionan la amplitud del componente P3 con la cantidad de recursos neuronales puestos en marcha en un determinado momento y ante una tarea concreta (Kratz et al, 2011). Según estos autores, **una menor amplitud de este componente estaría relacionada con una menor cantidad de recursos puestos en marcha**. Otros estudios han relacionado una menor amplitud de este componente con **la respuesta de inhibición o incluso con la complejidad de la tarea** (Polich, 1987; Hagen et al, 2006; Neuhaus et al, 2010).

En cuanto a la **latencia el componente P3**, se ha asociado a la duración de los procesos de evaluación que los sujetos realizan sobre los estímulos, y se sabe que es independiente de los procesos de respuesta. De esta forma el componente P3 se ha considerado un buen indicador temporal de la actividad neuronal subyacente **a la dirección selectiva y voluntaria de la atención** hacia las propiedades del objeto atendido, así como de la memoria de trabajo (Polich, 2003; Linden, 2005).

Por otra parte, en el caso concreto de estudios que consideran **el significado funcional** de este componente en la jerarquía del proceso atencional, algunos autores opinan que este componente **representa el último estadio en la identificación de un objetivo relevante para la tarea** (Hillyard y Münte, 1984). Se ha comprobado, por ejemplo, que, si el sujeto no detecta la presencia de un objetivo, el componente **no es modulado** (Hansen y Hillyard, 1983; Wijers, Okita, Mulder, Mulder, Lorist, Poiesz, Scheffers, 1987).

No obstante, **no se ha alcanzado un consenso definitivo con respecto al significado funcional** del P3 (Knight, 1997). Esta falta de acuerdo, tal vez, se deba al hecho de que es un componente compuesto por múltiples fuentes que radican tanto en estructuras corticales comolímbicas. Así, se han aislado subcomponentes de este complejo como el **P3a** que posee una latencia entre los 250 a 350 ms y una distribución frontocentral. A este subcomponente se le ha **relacionado con la detección de estímulos novedosos o reorientación atencional** (Yamaguchi y Knight, 1991).

Otro subcomponente es el denominado **P3b** que presenta una latencia entre los 350 y 550 ms y una distribución centroparietal. **El significado funcional de este subcomponente se ha relacionado con la actualización de la información en la memoria de trabajo** (Donchin y Coles, 1988) **o con el cierre del proceso perceptual** (Verleger, 1988).

Un requisito fundamental para la comprensión y aplicación de cualquier medida neurofisiológica es que ésta posea **un alto nivel de estabilidad en el tiempo**. En este sentido, algunos trabajos longitudinales han estudiado la fiabilidad de diversos parámetros del componente P3 a lo largo del tiempo, encontrando **que la latencia y la amplitud de dicho componente poseen un alto nivel de fiabilidad inter-sesiones en paradigmas tipo “oddball”** (Lewis, 1984; Sklare y Lynn, 1984; Walhovd y Fjell, 2002; Cassidy, Robertson y O’Connell, 2012; Vázquez-Marrufo et al, 2013).

En cuanto a su **sustrato neuroanatómico**, el componente P3 refleja la activación de múltiples generadores ampliamente distribuidos **en las cortezas de asociación, e independientes de la modalidad sensorial en la que se presente la estimulación (amodales)** (Herrmann y Knight, 2001).

Estudios que han aplicado la técnica de la localización de fuentes, técnica que mediante la aplicación de algoritmos matemáticos permite conocer la posible localización de las fuentes generadoras o dipolos a partir de los voltajes de superficie en el cuero cabelludo (Gómez et al, 1994, Di Russo, Martínez y Hillyard, 2003; Horiguchi, Ohta y Nishikawwa, 2003), han señalado al **tálamo, las cortezas del lóbulo temporal, el hipocampo y la ínsula** como algunas de las estructuras responsables de la generación de este componente.

Por su parte, los primeros estudios de Magnetoencefalografía señalaron la localización del componente magnético P3m en la vecindad de las **cortezas de la formación hipocámpica del hemisferio derecho** junto a un segundo generador en torno a **las áreas visuales de la corteza occipital** (Rogers et al, 1993). Sin embargo, el uso de sensores con mayor número de canales

durante tareas de discriminación de características espaciales y no espaciales, han aportado evidencias de que los generadores localizados en la vecindad de las cortezas temporales podrían ser mejor explicados por la activación de **zonas próximas al tálamo** junto con otro conjunto de fuentes en la **corteza cingulada** (Mecklinger et al, 1998; Horiguchi, Ohta y Nishikawwa, 2003).

Además, los estudios con resonancia magnética funcional en combinación con técnicas de alta resolución temporal como el EEG han señalado a **las áreas asociativas temporoparietales, perisilvianas, prefrontales derechas y del cíngulo anterior** como responsables principales de la generación de la respuesta cerebral a estímulos objetivo (Bledowski et al, 2004; Mulert et al, 2004).

1.6.4. TDAH y potenciales evocados

El estudio de la actividad eléctrica cerebral hace posible investigar el rápido reclutamiento de generadores neurales durante la actividad cognitiva. En este sentido, **los resultados de estudios que han utilizado la Electroencefalografía han corroborado y confirmado los hallazgos neuropsicológicos** anteriormente descritos en el caso del TDAH. Existen numerosos estudios que han utilizado la técnica de los **potenciales evocados en la evaluación cognitiva de sujetos con TDAH**, al igual que un número sustancial de correlatos fisiológicos del trastorno han sido identificados (Johnstone et al, 2013; Tye et al, 2011). Sin embargo, la gran mayoría de estudios se han centrado en **población TDAH infantil** (Jonkman et al, 1997; Kemner et al, 1996; Kratz et al, 2011; Lawrence et al, 2005; Steger et al, 2000; Barry et al, 2009; Perchet et al, 2001; Brandeis et al., 2002; Doehnert et al., 2010; Spronk et al, 2008).

En la bibliografía revisada al respecto, parece haber **resultados contradictorios en cuando a las amplitudes y latencias obtenidas de los componentes P1 y N1, tanto en población infantil como adulta** (Barry et al,2009; Perchet et al,2001; López et al,2006).

Por su parte, Barry et al,2009 realizaron un diseño intermodal con tarea oddball en adultos con TDAH y controles sanos. Se presentó un estímulo visual no objetivo, un tablero de ajedrez (presentado al azar en el 80% de los ensayos), y un tono de 2000 Hz fue el objetivo auditivo (20% de los ensayos). Los estímulos se presentaron a una velocidad fija y se requirió que los participantes contaran silenciosamente todos los objetivos. El grupo patológico con TDAH mostró una amplitud aumentada para componente P2 y amplitudes reducidas de N2 para objetivos auditivos, sin diferencias en el componente P3 ante el estímulo objetivo, junto **con diferencias topográficas en N1 a objetivos auditivos**. Asimismo, los componentes **P1, N1, P2, N2 y P3 a no objetivos visuales también mostraron diferencias para el grupo TDAH**, en comparación con los controles. El estímulo objetivo auditivo produjo un N1 frontocentral alrededor de los 115 ms, y un P3 centro-parietal a los 315 ms. Entre estos hay evidencia de un P2 central (200 ms) y un N2 (235 ms). En respuesta a los estímulos auditivos objetivos, el grupo de TDAH tuvo picos P2 más de mayor amplitud, N2 con una amplitud reducida y P3 de mayor amplitud. En respuesta a los estímulos visuales no objetivos, se presenció un P1 parietal evidente (125 ms), seguido de un N1 fronto-central (160 ms), P2 centro-parietal (230 ms), un N2 fronto-central (285 ms) y un P3 parietal (355 ms). Los potenciales para los estímulos visuales no objetivos no mostraron grandes diferencias entre ambos grupos. En la figura 1.7 en la parte de la izquierda se puede apreciar como la amplitud del N1 auditivo fue mayor para el grupo patológico comparado con los controles, pero no llegó a alcanzar la significación estadística. Además, el realzamiento frontal de N1 fue mayor en la línea media en el grupo patológico y en los hemisferios en el caso de los controles.

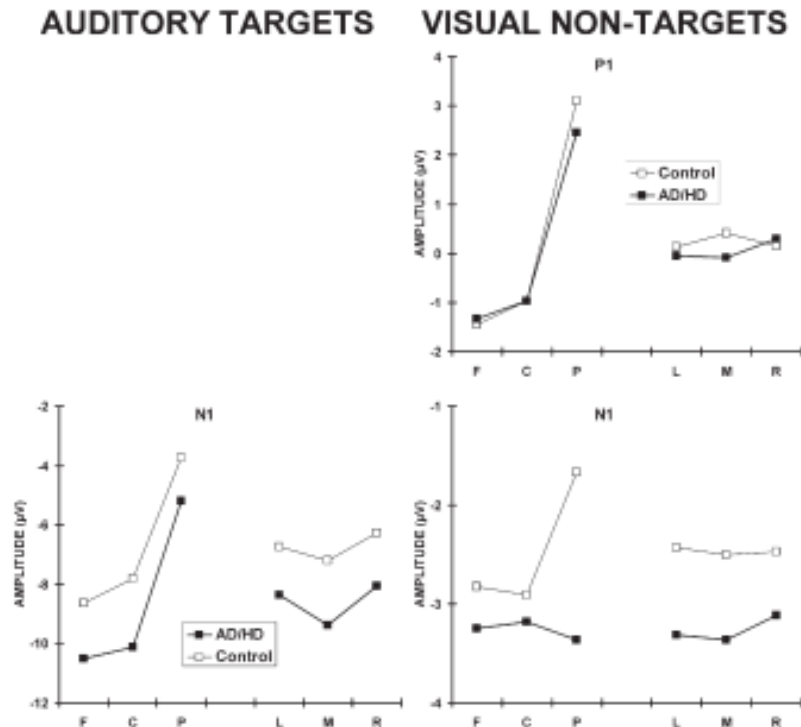


Figura 1.7: Distribución sagital y lateral de cada componente separada por grupo para estímulos auditivos objetivos a la izquierda y los estímulos visuales no objetivos a la derecha. Las regiones fueron etiquetadas del inglés F: frontal, C: Central, P: Parietal, L: Hemisferio Izquierdo, M: Línea media y R: hemisferio derecho (extraído y adaptado de Barry et al, 2009).

Los datos de dicho trabajo indicaron una serie de diferencias en los potenciales evocados en relación a los estímulos objetivos auditivos. En adultos con TDAH hubo una mejora frontal de la línea media de N1. P2 fue parcialmente mejorado, y N2 fue disminuido globalmente. No hubo diferencias significativas de P3 entre los grupos, y todas las latencias fueron similares. En cuanto a los estímulos visuales, el grupo patológico mostró un P1 más pequeño en la línea media, y un N1 mejorado en regiones parietales posteriores, y también mostraron una P2 visual más grande en el vértice, con N2 visual más pequeño en regiones frontales, y P3 visual más pequeña en regiones parietales. Es decir, el grupo de TDAH adultos demostró una gama de diferencias topográficas comparado con los controles. No hubo diferencias en cuanto a las latencias entre ambos grupos.

En este contexto, dichos resultados sugieren que los adultos con TDAH, en comparación con los controles, **tienen actividad cerebral atípica asociada con procesamiento sensorial**. Esto es evidente en dos formas: diferencia global (aumento del estímulo objetivo auditivo P2) y la presencia de diferencias topográficas (auditivas ante el estímulo objetivo N1, y estándar visual P1, N1 y P2). La primera parte correspondiente a los datos de P2 sugieren un procesamiento inhibitorio más complejo, mientras que, por otra parte, los resultados de visual P1 y ambos N1, sugieren que los adultos con TDAH podrían estar usando diferentes estructuras cerebrales en el tratamiento sensorial de los estímulos en ambas modalidades. Por lo tanto, **los resultados de este estudio se interpretaron en términos de alteraciones tempranas del**

procesamiento sensorial (especialmente en la modalidad auditiva según este trabajo) en adultos con TDAH.

Por otra parte, cabe señalar que **algunos estudios han encontrado una ausencia de alteración de las amplitudes de los componentes P1 y N1**, sugiriendo que los procesos atencionales corticales tempranos parecen estar preservados en dicha población (López et al, 2006). A modo de ejemplo, el estudio de López et al (2006) tuvo como objetivo explorar la distribución de recursos atencionales en diez niños varones de 9-14 años (media = 11.6 ± 2.1) que cumplieron los criterios del DSM-IV para el subtipo combinado de TDAH a través de una tarea atencional visual tipo “oddball”, pero con un desplazamiento espacial doble (ver figura 1.8), registrando potenciales relacionados con eventos para todos los estímulos visuales. Los sujetos fueron instruidos para prestar atención a un área específica del espacio visual sin tener en cuenta todos los estímulos presentados en el exterior.

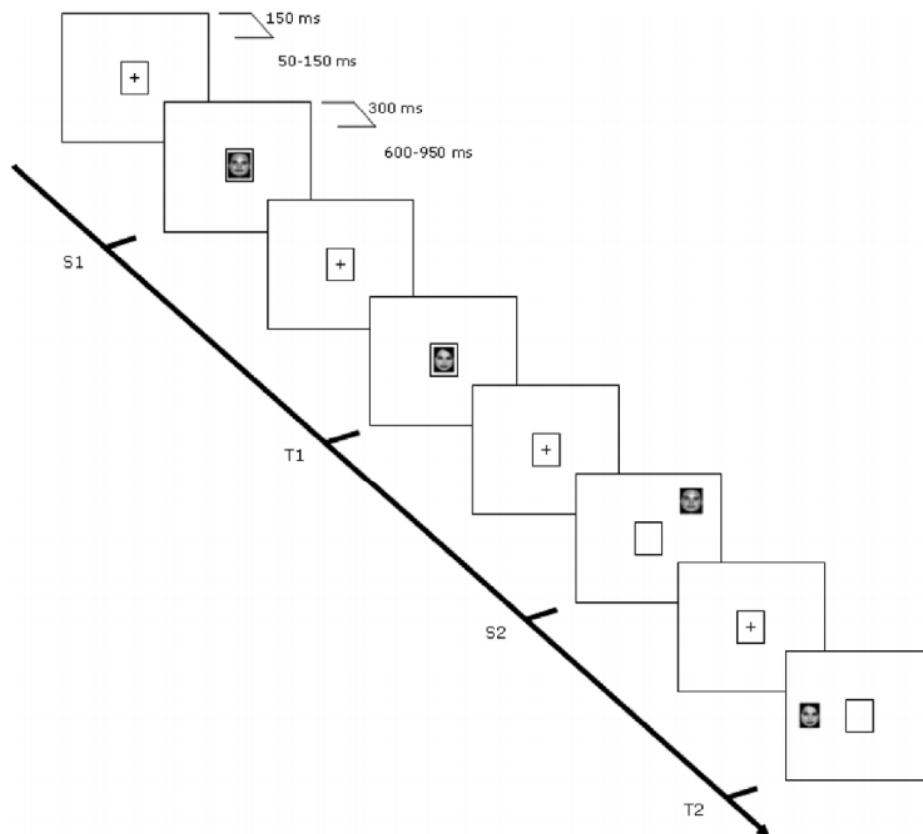


Figura 1.8: Ilustración de condiciones de estímulo. T1, objetivo central; S1, estándar central; T2, objetivo periférico; S2, estándar periférico. El área atencional estaba delimitada por un marco que se mostraba permanentemente en el centro de la pantalla. Una secuencia de prueba comenzaba siempre con una cruz central que apareció a los 150 ms marcando el punto de fijación. Esto fue seguido por un período de espera con una duración aleatoria de entre 50 y 150 ms antes de la presentación del estímulo SOA: 200-300 ms). Los estímulos (T1, S1, T2 o S2) se presentaron durante 300 ms y seguidos por otra duración aleatoria en blanco (600-950 ms). Los sujetos fueron instruidos para ignorar cualquier cara fuera del marco central (extraído López et al, 2006).

En dicho estudio, los sujetos con TDAH mostraron respuestas corticales diferenciales tardías a estímulos irrelevantes inicialmente suprimidos. La amplitud de los componentes tempranos N1-P1, fue modulada principalmente por la ubicación del estímulo y no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, sin embargo, un P3 tardío fue evocado claramente en el grupo de TDAH por estímulos periféricos (véase Figura 1.9).

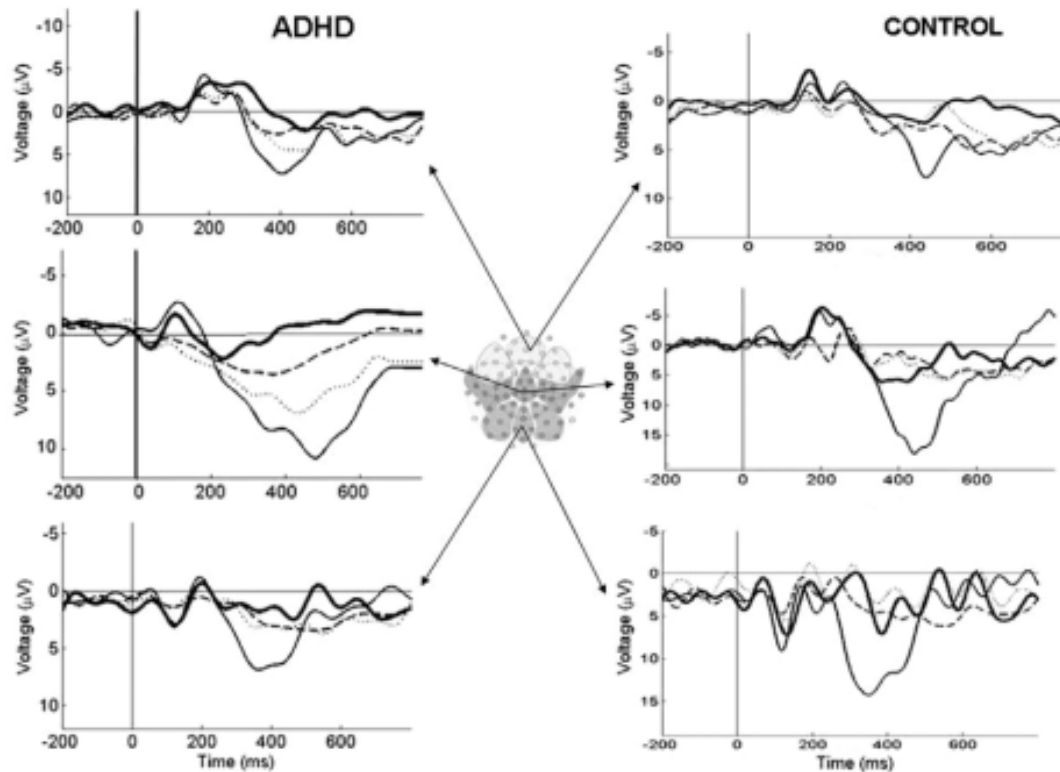


Figura 1.9: Formas de onda ERP para cada condición y grupo. Línea gruesa sólida T1, línea delgada sólida S1, línea de puntos T2 y línea discontinua S2. De acuerdo con la distribución de la amplitud en el cuero cabelludo de N1 / P1 y P3, los ROI de la línea media se seleccionaron para ilustración (extraído López et al, 2006).

En opinión de los autores, estos resultados sugieren que el TDAH puede no comprometer el filtro espacial atencional temprano (como se refleja en la modulación de amplitud N1), sino que podría implicar una distribución diferente de recursos atencionales en etapas posteriores del procesamiento cortical. De modo genérico dichos autores afirman que en dicha patología **puede no estar afectado el enfoque inicial de la atención visual, sino más bien la asignación de recursos cerebrales en etapas más posteriores del procesamiento.** Sin embargo, los autores señalan que esto podría cambiar en tareas que demandan fijación atencional en un punto por períodos más largos o en un escenario visual más monótono. Las respuestas conductuales en dicho trabajo evidenciaron que era una tarea fácil tanto para el grupo TDAH como para los controles. Los cambios dinámicos en el filtrado visual espacial a juicio de los autores podrían explicar las diferencias entre estos resultados y aquellos informados en estudios previos sobre la amplitud N1 en TDAH (Barry et al., 2003).

Por ultimo señalar que Perchet et al,2001 realizaron un estudio donde registraron los potenciales relacionados con eventos y las medidas de rendimiento utilizando una variante del paradigma Posner en 13 sujetos control y 24 niños con TDAH (véase Figura 1.10).

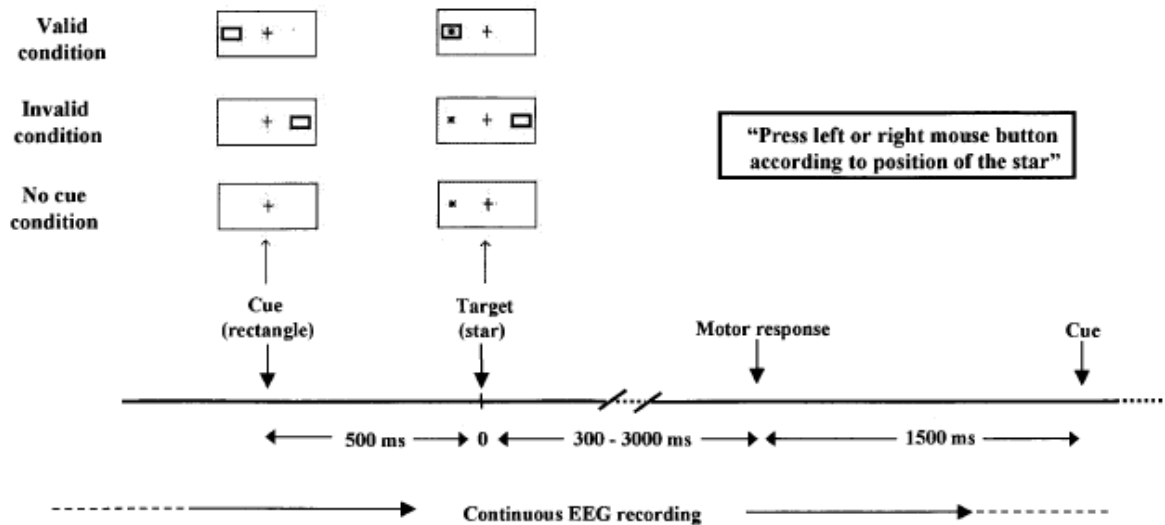


Figura 1.10: Esquema del procedimiento experimental que representa la secuencia de eventos en cada una de las tres condiciones experimentales. Señal: marco rectangular amarillo. Objetivo: estrella roja (dentro del marco en la condición válida, en el lado opuesto en la condición inválida). El punto de fijación era una cruz azul en el medio de la pantalla. El intervalo de clave a clave es la suma del intervalo clave objetivo (fijado a 500 msec), el intervalo de respuesta motora desde el estímulo objetivo (variable) y el intervalo de respuesta del motor a la señal (fijado a 1500 msec) (extraído Perchet et al, 2001).

En dicho estudio el grupo patológico compuesto por niños con TDAH mostro una disminución en las respuestas sensoriales tempranas (P1). Los niños del grupo control exhibieron como se esperaba una mejora muy clara de la respuesta P1 ante la presencia de claves congruentes en relación a las incongruentes, mientras que los niños con TDAH mostraron un tamaño mucho menor y un aumento no significativo de P1 (véase Figura 1.11). Esto sugiere que los pacientes con TDAH no utilizaron con éxito la información espacial contenida en las claves para orientar su atención hacia un lado del campo visual específico. Sin embargo, en términos conductuales, la localización espacial produjo un fuerte efecto sobre los tiempos de reacción, con un gradiente para la congruencia, comparable a lo ya mencionado anteriormente en dicha patología en adultos (Enns y Brodeur 1989; Mangun y Hillyard 1987; Posner et al 1984). Este gradiente también fue observado en niños con TDAH a pesar de su menor efecto en P1. Según los autores del estudio una posible explicación podría ser que la información contenida en la clave fue utilizada por el grupo patológico principalmente como preparación motora y no para dirigir su foco atencional hacia la orientación adecuada tal y como parece suceder en el caso de los controles. Por lo tanto, los autores concluyen que un déficit menor en el priming atencional temprano también se observó a nivel de los potenciales evocados, pero no necesariamente en el plano conductual.

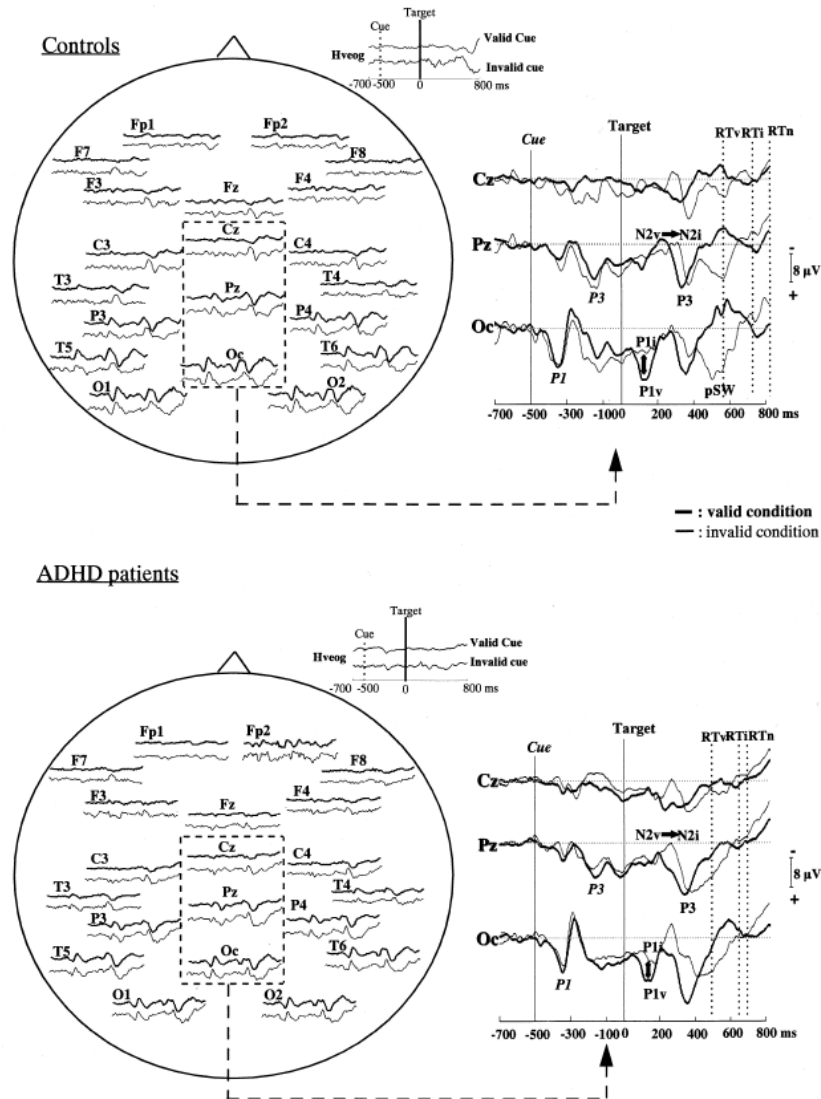


Figura 1.11: Izquierda: distribución del cuero cabelludo de gran promedio para los potenciales relacionados con eventos (ERP) provocados por claves y objetivos para condiciones "válidas/congruentes" y condiciones "inválidas/incongruentes" para sujetos control (parte superior) y para los niños con diagnóstico de TDAH (parte inferior). Derecha: superposición de los ERP "válidos" e "inválidos" obtenidos en tres electrodos de línea media (Cz, Pz y Oc). ERP en Oc se interpolan de las respuestas O1 y O2. (Extraído Perchet et al, 2001).

En cuanto a la **Variación Negativa Contingente (CNV)** descrita anteriormente como una variación negativa lenta del electroencefalograma, que se desarrolla entre la aparición de la clave y el estímulo objetivo, y que se relaciona con los procesos anticipatorios y puesta en marcha de la conducta motora (McCallum, 1988), la bibliografía revisada para dicha población **muestra una reducción de su amplitud tanto en población infantil** (Banaschewski et al, 2003, 2008; Perchet et al, 2001) **como para la etapa adulta** (Mayer et al, 2015; McLoughlin et al, 2010, 2011).

Sin embargo, cabe puntualizar que en algunos de estos estudios los autores especifican que dicha reducción sólo se da para algunas condiciones y no para otras:

- Para la clásica tarea de inhibición del tipo Go/Nogo utilizando potenciales evocados se observó que la CNV estaba reducida, pero **sólo para la condición rápida** con una tasa media de eventos de 500ms (Benikos and Johnstone, 2009).
- Para otro estudio en el que se utilizó la técnica de los Potenciales Evocados durante la ejecución del CPT (*Continuous Performance Test*), se observó que la amplitud de la CNV era menor, pero **solo para niños con TDAH** con 12 años de media, comparado con sujetos controles sanos. Dicho efecto no se observó en el subgrupo de niños más jóvenes (media 10.5 años). (Doehnert et al., 2010).
- Por último, otros estudios en esta área **no encontraron diferencias en la amplitud** de la CNV en niños comparado con controles (Strandburg et al., 1996; van Leeuwen et al., 1998).

Por otra parte, tal y como se ha expuesto anteriormente, la principal hipótesis explicativa de esta patología implica **un retraso en el desarrollo de algunas estructuras y funciones cerebrales del sujeto diagnosticado con TDAH**. Por lo que Doehnert et al en 2013 investigaron la actividad cerebral en relación a la función cognitiva longitudinalmente desde la infancia a la edad adulta temprana en sujetos con TDAH y controles sanos. Varias medidas electrofisiológicas de actividad cerebral durante una prueba con claves de ejecución continua (CPT) se atenuaron en el grupo de TDAH en la infancia, pero siguieron trayectorias de desarrollo similares en ambos grupos. Dichos autores encontraron que la **CNV en el TDAH en la edad adulta quedó atenuada, incluso para la submuestra con TDAH cuya sintomatología clínica había remitido en la fase adulta**. Además, los sujetos adultos con TDAH exhibieron un aumento de la variabilidad de los tiempos de reacción. Por su parte, el componente P3 permaneció igualmente significativamente atenuado en la edad adulta. Los autores **concluyeron que la persistente reducción de la CNV en sujetos con TDAH en la infancia refleja claramente el retraso en el desarrollo y podría representar un posible endofenotipo de la propia patología, caracterizado por una alteración del procesamiento de preparación y el tiempo de reacción en el TDAH** (Doehnert et al en 2013).

Por otra parte, parece existir consenso en cuanto a la presencia **de una reducción en la amplitud del componente P3** tanto en la **población infantil estudiada** (Jonkman et al, 1997; Kemner et al, 1996; Kratz et al, 2011; Lawrence et al, 2005; Steger et al, 2000) **como la adulta** (Ibanez et al, 2012; McLoughlin et al, 2010; Valko et al, 2009; Woltering et al, 2012).

Dicha reducción de amplitud ha **sido corroborada utilizando diferentes paradigmas atencionales** (Banaschewski et al, 2007). Para los paradigmas Go/NoGo y los estudios que lo relacionan con la administración de la prueba del "Continuous Performance Test" (CPT) (Benikos et al, 2009; Groom et al, 2009; Spronk et al, 2008; Wiersema et al, 2006; Banaschewski et al, 2003, Benikos et al, 2009), así como para el análisis del componente con

presencia y ausencia de claves (Banaschewski et al, 2003, Benikos et al,200b; Brandeis et al, 2002; Doehnert et al, 2010; Spronk et al,2008).

En la mayoría de estudios, las reducciones de amplitudes en este contexto han sido interpretadas como presencia de **deterioro en los procesos de reorientación atencional o una menor asignación de recursos** (Doehnert Et al., 2010; Banaschewski et al., 2003; Brandeis et al., 2002; Doehnert et al., 2010; Spronk et al, 2008). En otras palabras, **una reducción de la cantidad de actividad cortical relacionada con el procesamiento de la información entrante** (Neuhaus et al., 2010).

Por ultimo señalar que dada la escasez de estudios de potenciales evocados en adultos con diagnóstico de TDAH y la escasez de trabajos que han analizado los componentes anteriormente mencionados, junto con las discrepancias descritas en diferentes muestras,y la ausencia de estudios en el análisis de las redes atencionales,**resulta necesario una mayor cantidad de trabajos que profundicen en el estudio de las respuestas cerebrales en relación a la función atencional en sujetos con TDAH en etapa adulta.**

1.6.5. TDAH, potenciales evocados y Attention Network Test

Tal y como se ha descrito en el apartado anterior, una variedad de estudios previos que han utilizado la técnica de los potenciales evocados han mostrado la presencia de **diferencias significativas en los procesos neuronales subyacentes a funciones cognitivas como la atención, la inhibición y la memoria de trabajo en dicha población, tanto paraniños con TDAH** (Banaschewski et al,2003, 2008; Perchet et al,2001; Jonkman et al, 1997; Kemner et al, 1996; Kratz et al, 2011; Lawrence et al, 2005; Steger et al, 2000) **como para dicha población en etapa adulta** (Mayer et al,2015; McLoughlin et al,2010, 2011; Ibanez et al, 2012; McLoughlin et al,2010; Valko et al,2009; Woltering et al,2012).

En este sentido, existen dos estudios (Rueda et al,2004; Wangler et al, 2011) que **utilizaron el paradigma ANT modificado para la evaluación de funciones atencionales en población infantil** (Véase figuras 1.12 y 1.13). Sin embargo, hasta hace muy poco sólo existía un estudio que hubiera **comparado a los niños con diagnóstico de TDAH con aquellos que tenían un desarrollo normal utilizando el Attention Network Test** (Kratz et al 2011) y éstos sonmuy escasos en población adulta.

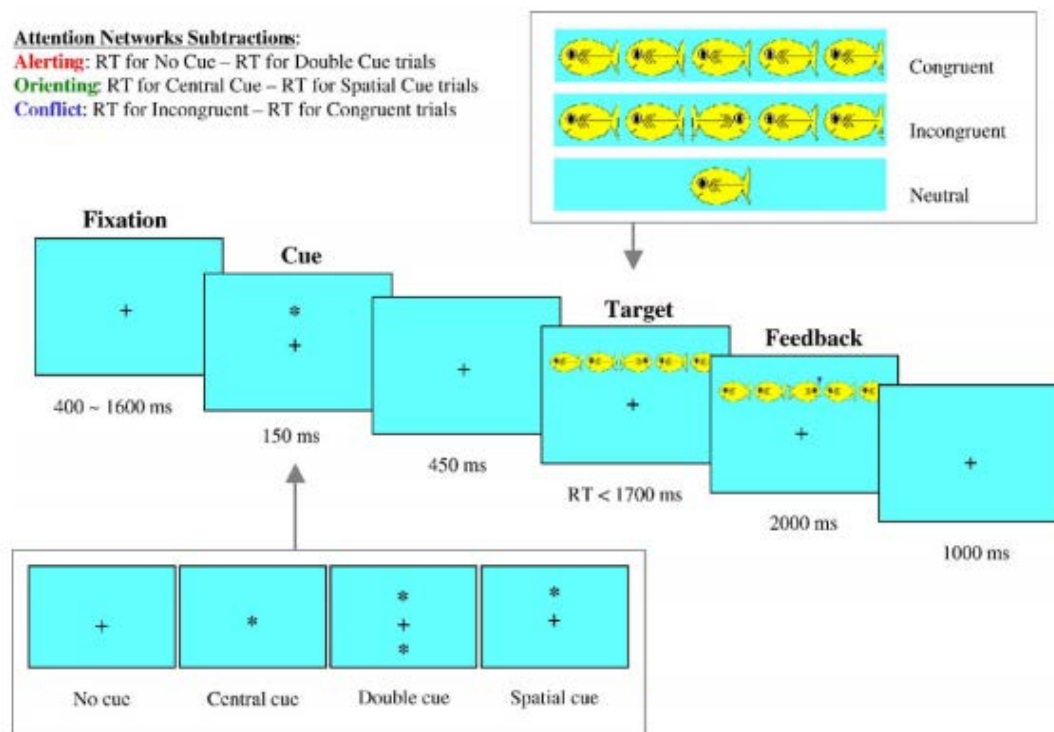


Figura 1.11: Versión modificada del paradigma ANT utilizado por Rueda et al, 2004 para evaluación de las funciones atencionales en niños con TDAH (extraído de Rueda et al, 2004).

Kratz y su equipo en el 2011, seleccionaron veinticinco niños con TDAH con diagnóstico basado en el DSM-IV y sus correspondientes controles (comparables en cuanto a edad, sexo y CI). La muestra fue instruida para que realizaran el ANT mientras fueron registrados con EEG. El grupo de niños con TDAH se dividió en un subgrupo inatento y otro de tipo combinado. En cuanto al nivel de rendimiento, el grupo patológico mostró una significativamente **mayor variabilidad de los tiempos de reacción, así como menor precisión de las respuestas conductuales** (Véase figura 1.12).

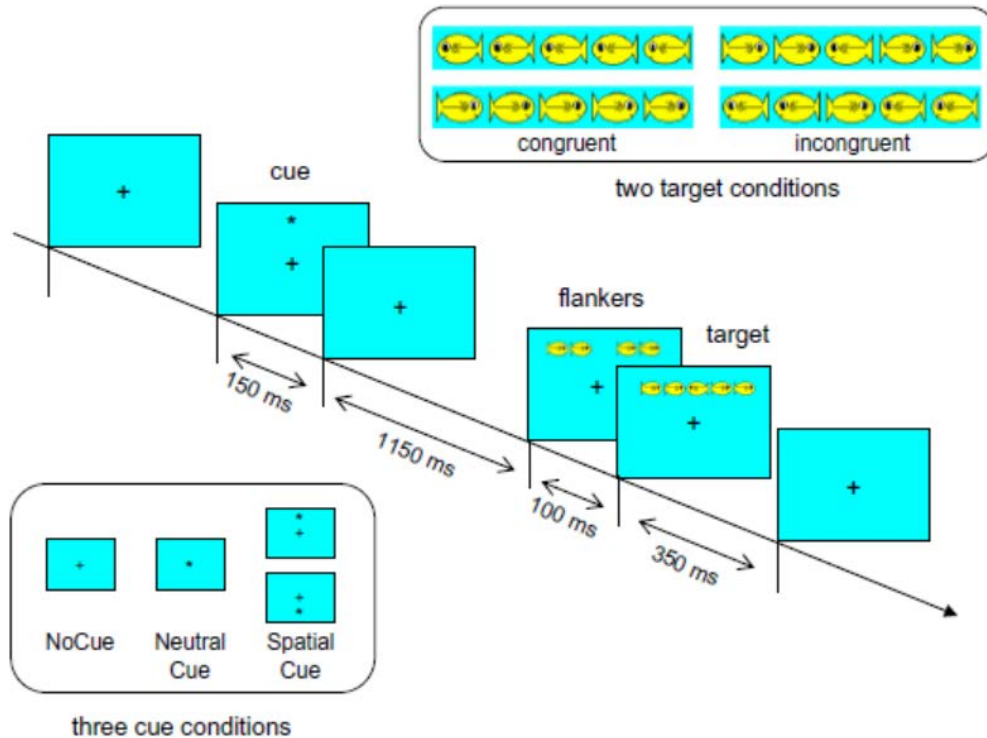


Figura 1.12: Ilustración esquemática de la versión modificada del paradigma ANT utilizado por Wangler et al, 2011. En cada ensayo, una de las tres condiciones de referencia (Ausencia de Clave, Clave neutra y clave espacial) precedió a los peces como estímulo objetivo (apuntaban a la izquierda o a la derecha). El pez a modo de flanco (congruente, incongruente) apareció 100 ms antes del pez objetivo, que fue visible durante 350 milisegundos. Cada pez apareció con 1,6 de ángulo visual y los contornos de los peces adyacentes fueron separados por 0,21. El pez objetivo se presentó aproximadamente por encima o por debajo de la fijación. El intervalo interensayo varió aleatoriamente entre 3,5 y 5,0 s (extraído de Wangler et al, 2011).

En cuanto a las medidas de los potenciales evocados y el **análisis de sus componentes**, se encontraron en el grupo de TDAH infantil **menores amplitudes en el componente P3 en las condiciones relacionadas con la red de control ejecutivo, lo que, según los autores, sugería** menores recursos atencionales para el procesamiento de estímulos en el grupo con diagnóstico de TDAH. Además, el análisis de subgrupos reveló este hecho para ambos subgrupos y especialmente en el subgrupo de *TDAH subtipo inatento* comparado con los

controles (Kratz et al 2011). Igualmente, se analizó la **modulación del componente CNV** en el intervalo entre la clave de aviso y el estímulo. Los autores no encontraron diferencias entre el grupo control y el grupo patológico para este componente en la condición espacial. Además, no se analizó la modulación de este componente en otras condiciones para este grupo de sujetos (Véase figura 1.13).

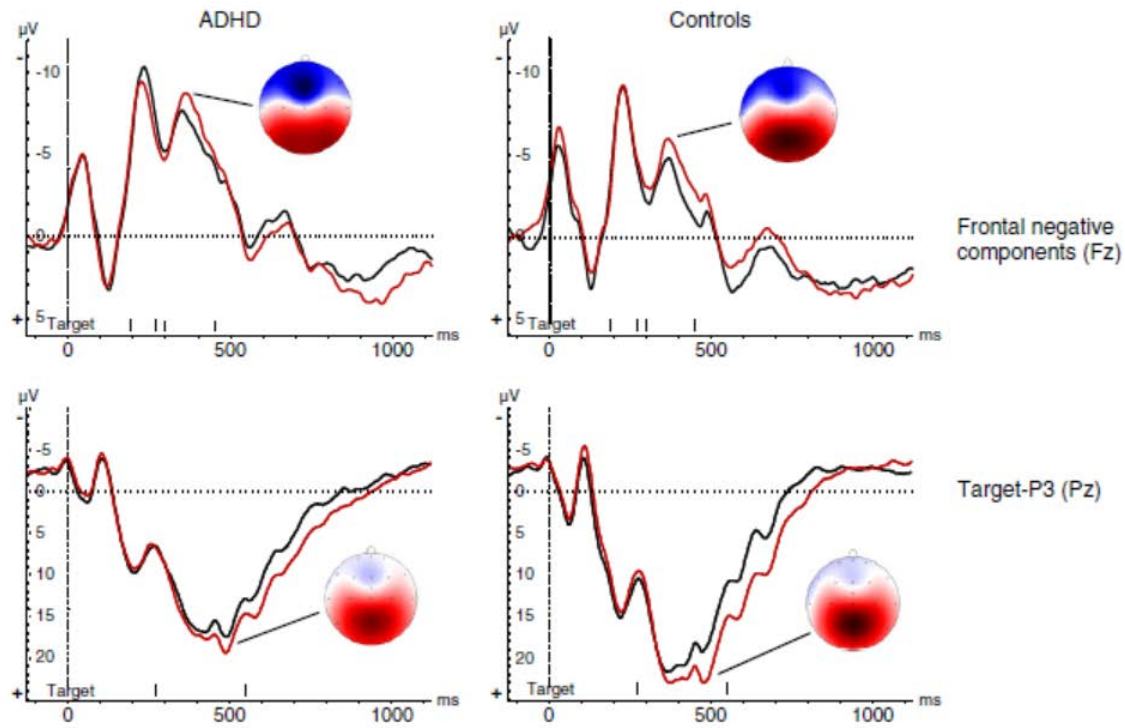


Figura 1.13: Gran promedio de potenciales evocados durante la aplicación del ANT para el procesamiento de estímulos objetivo en niños con TDAH (izquierda) y niños con desarrollo típico (derecha).

Arriba: ERPs en electrodo Fz. Las líneas verticales por encima del eje x indican la ventana de tiempo para el análisis de componentes negativos frontales y las líneas verticales para el análisis de componentes negativo frontal posterior. Parte inferior: ERPs en el electrodo Pz. Las dos pequeñas líneas verticales por encima del eje x indican la ventana de tiempo en la que se basa el análisis objetivo-P3. Bloques de tareas con los ensayos congruentes e incongruentes se representan como líneas negras y rojas respectivamente. El objetivo apareció a 0 ms. Los valores de amplitud negativos se representan gráficamente hacia arriba. Los colores azul y rojo indican valores de amplitud positiva y negativa respectivamente en un intervalo de -10 a 25 μV para amplitudes de componentes negativos frontales posteriores y en un intervalo de -25 a 25 μV para amplitudes en la condición objetivo del componente P3. (Tomado de Kratz et al, 2011).

En cuanto a medidas conductuales, al igual que con otras tareas cognitivas, las medidas generales de rendimiento utilizando la ANT en **niños con TDAH** y controles sanos **mostraron menor precisión de las respuestas proporcionadas, y tiempos de reacción más lentos con una mayor variabilidad de dichos tiempos** (Kratz et al, 2011).

Por otra parte, **los estudios actuales en población adulta son limitados** y pasaremos a analizarlos uno a uno en los siguientes apartados.

La Dra. Lundervold et al, 2011, realizaron un estudio para comparar si los **adultos con TDAH** diferían de los controles en medidas de exactitud, variabilidad y vigilancia **con el modelo del ANT**. Se estudiaron subgrupos de deterioro en las medidas de alerta en el subgrupo con presencia de síntomas clínicos adicionales (presencia de fluctuaciones afectivas). Utilizaron una muestra de 114 adultos que realizaron el ANT y completaron la *Adult ADHD Rating Scale* (ASRS) y el *Mood Disorder Questionnaire* para evaluación de la sintomatología afectiva comórbida. **No hubo diferencias significativas en los 3 grupos en cuanto a medidas de las tres redes atencionales**, aunque el grupo de TDAH fue **menos preciso** en su ejecución en general y mostró **una variabilidad superior** en dicha tarea. Cabe destacar que la significación sólo se mantuvo para la medida de la precisión cuando las puntuaciones de edad y CI fueron controlados. Dentro del grupo de TDAH, los individuos que reportaron fluctuaciones afectivas fueron más lentos y obtuvieron una menor puntuación en la red de alerta y una puntuación más alta en la red de conflictos que aquellos que no presentaban dichos síntomas. La significación se mantuvo para la red de alerta, pero no para la red de conflictos cuando se controlaron los totales de vigilancia y las puntuaciones de CI. Dichos autores concluyeron que **los adultos con TDAH se caracterizan por la presencia de una disminución del valor de las medidas de precisión y variabilidad calculadas con el ANT**. Dentro del grupo de TDAH, los adultos que mostraron fluctuaciones afectivas parecían estar más alerta, pero más lentos y distraídos por el conflicto de los estímulos que el subgrupo sin dichas fluctuaciones. Los resultados sugieren que **los dos subgrupos de TDAH se caracterizan por patrones distintos de problemas a nivel atencional, y que los síntomas psicopatológicos comórbidos evaluados contribuyen a la caracterización de los subgrupos** y podría ayudar a discernir en la presencia de heterogeneidad cognitiva en dicha población.

Oberlin et al, 2005 estudiaron adultos con TDAH con trastorno atencional *puro* y subtipo combinado con controles en la realización de la tarea ANT (véase figura 5.8). Los resultados conductuales mostraron que, en cuanto a la **orientación espacial en ambos subtipos, los resultados no eran diferentes** comparado con los controles. Sin embargo, un análisis más preciso mostró que el grupo de TDAH subtipo combinado había obtenido mayores **tiempos de reacción para las condiciones de clave de tipo no espacial, así como para las condiciones con señales espaciales y con presencia de conflicto/incongruencia**. Además, según los autores, la medicación psicoestimulante pareció contribuir en la mejora de dichas dificultades atencionales para el grupo clínico de subtipo combinado (véase figura 1.14). Finalmente, los autores concluyeron que los sujetos con TDAH subtipo combinado eran capaces de regular su foco atencional normalmente, pero se ven **afectados en sus tiempos de reacción, tanto en las condiciones con claves visuales espaciales que aparecen de forma abrupta, como para las condiciones con claves espaciales incongruentes**.

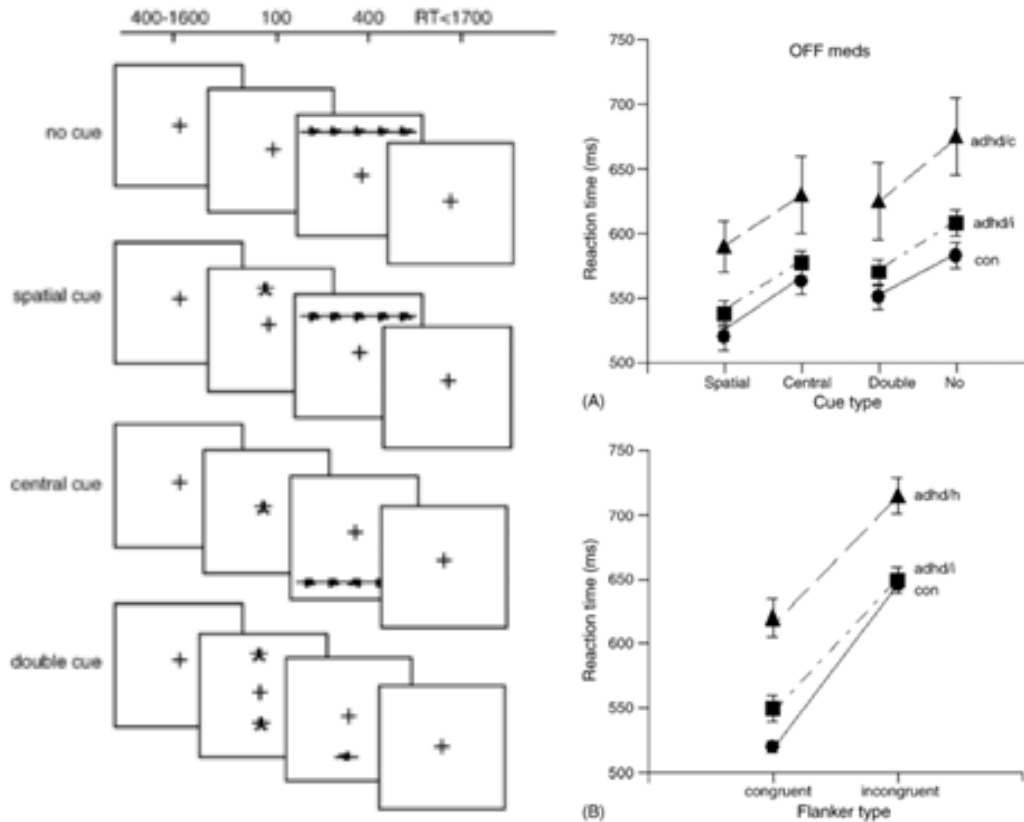


Figura 1.14:A) Especificaciones del paradigma mediante la aplicación del ANT para el procesamiento de estímulos objetivo utilizado donde hay cuatro condiciones de clave (ausencia de ella, presencia central, presencia espacial y clave doble). B) Interacción entre tipos de claves por grupos y congruencia de estímulos (línea sólida= controles/línea punteada=TDAH sin medicación subtipo inatento/línea con guiones= TDAH sin medicación subtipo combinado) (Extraído de por Oberlin et al ,2005).

Por otra parte, otro grupo de investigadores pusieron a prueba la **hipótesis del ruido de fondo elevado** como correlato neuronal subyacente para la población TDAH (Bubl et al, 2015). De forma genérica dicha hipótesis afirma que la actividad cerebral basal del TDAH es muy elevada de por sí, es decir, existe una actividad espontánea, de fondo, muy elevada, lo que dificulta que haya una actividad cerebral precisa y específica para procesar estímulos. El ruido es superior a la señal asociada a la estimulación, por lo que los estímulos no son destacados neuralmente. En dicho estudio el ruido de fondo de la retina se evaluó con base al patrón de electroretinograma (una medida electrofisiológica para la función de las células ganglionares de la retina) en 20 pacientes con TDAH no medicados y 20 controles sanos. Los resultados mostraron que la **amplitud de ruido de fondo fue significativamente mayor en pacientes con TDAH** en comparación con el grupo control y que la amplitud de ruido de fondo correlacionó significativamente con medidas psicométricas para el TDAH como la escala CAARS descrita anteriormente. En conclusión, un ruido de fondo neural elevado podría asociarse con síntomas de falta de atención en el TDAH.

Por otra parte, recientemente un grupo suizo (Hasler et al 2016) ha realizado un estudio con **dicho paradigma en población adulta** con TDAH. Dicho grupo propuso analizar una muestra de 21 adultos con diagnóstico de TDAH y un grupo de sujetos controles sanos utilizando el siguiente diseño para el ANT (Véase figura 1.15).

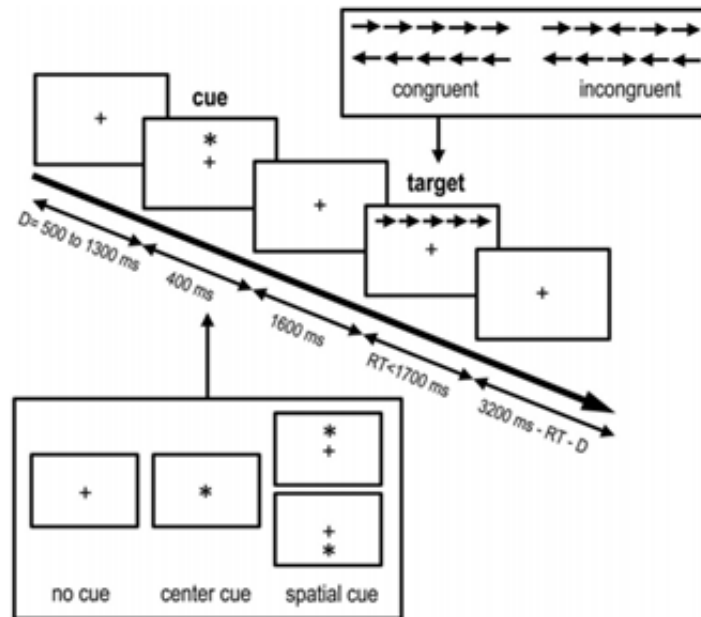


Figura 1.15: Ilustración del ANT modificado utilizado por Hasler et al. 2016. Para cada ensayo la clave puede aparecer durante 400ms dependiendo de la condición (ausencia de clave, presencia de clave espacial y presencia de clave central), una cruz de fijación siempre está presente durante los ensayos. Después de un período de fijación constante de 1600 ms, el estímulo objetivo (Flecha del centro), así como dos flechas a la izquierda o a la derecha aparecen a modo de flancos (congruentes o incongruentes). El participante tiene que indicar la dirección de la flecha central en un periodo ventana de 1700ms. Los intervalos anteriores a la aparición de la clave, así como los posteriores a la aparición del estímulo objetivo varían, pero siempre asegurando una duración total de 5200 ms (Extraído de Hasler et al 2016).

Los resultados de dicho estudio mostraron que **los tiempos de reacción fueron similares en ambos grupos**. Los tipos de clave y estímulo objetivo afectaron de manera significativa dichos tiempos con la condición “no clave” mostrando mayores tiempos de respuesta comparado con las claves centrales y espaciales.

Por su parte, la clave central mostró tiempos de reacciones mayores comparado con las claves espaciales, al igual que el estímulo objetivo incongruente comparado con el tipo congruente.

La tasa de precisión en general fue alta y similar en ambos grupos, sin embargo, la presencia de clave y tipos de estímulo objetivo afectaron dicha tasa de precisión, siendo la ausencia de clave considerablemente peor que la condición de presencia de clave espacial al igual que la condición incongruente comparada con la de tipo congruente.

No hubo diferencias en puntuaciones de alerta y orientación entre ambos grupos. No obstante, la puntuación relacionada con la red de conflicto fue mayor en los pacientes con

TDAH, pero esta no persistió después del ajuste por edad que realizaron los autores (Véase figura 1.16).

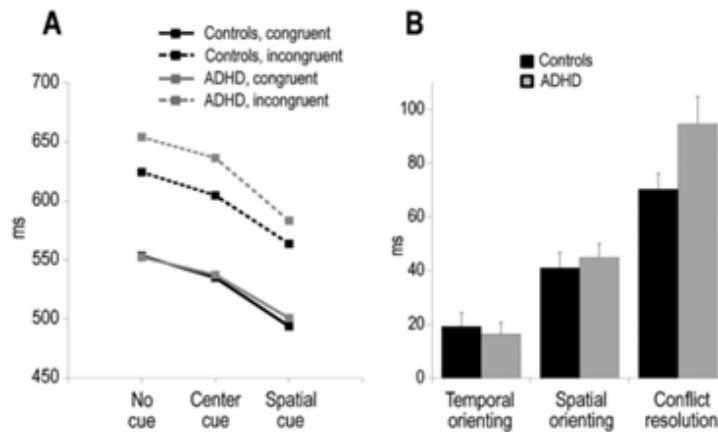


Figura 1.16: A) Tiempos de Reacción y puntuaciones de las redes atencionales (B), expresados en milisegundos. Las puntuaciones de las redes no difieren significativamente entre los grupos control y TDAH adultos, siendo la diferencia de edad responsable de la aparente diferencia en la resolución de conflicto (Extraído de Hasler et al 2016).

En cuanto al análisis de los componentes de los Potenciales Evocados en el grupo con TDAH:

- **No se hallaron diferencias significativas para la amplitud del componente P1 ni del componente N1 entre ambos grupos**, lo que apoya la hipótesis de un procesamiento temprano similar después de la presencia de clave central y espacial en todos los casos.
- Se encontraron **diferencias significativas para la amplitud entre grupos para el componente P3**, con menores valores de amplitud para el grupo TDAH comparado con los controles. Sin embargo, no se encontró ningún efecto significativo para los distintos tipos de claves para dicho componente.
- Se halló un **efecto significativo de los tipos de clave para la amplitud de la CNV**, con mayores amplitudes tras la presencia de claves centrales y espaciales para ambos grupos. Las interacciones de los factores grupo por clave, tiempo por grupo y el grupo por clave por tiempo fueron significativas. La CNV mostró un gradiente invertido para la amplitud (mostrando valores positivos) a través de los dos grupos principalmente después de la señal espacial. Por ejemplo, cuando a la CNV inicial fue menor en los controles comparado con los TDAH, la CNV tardía mostró un patrón inverso. (Véase figura 1.17).

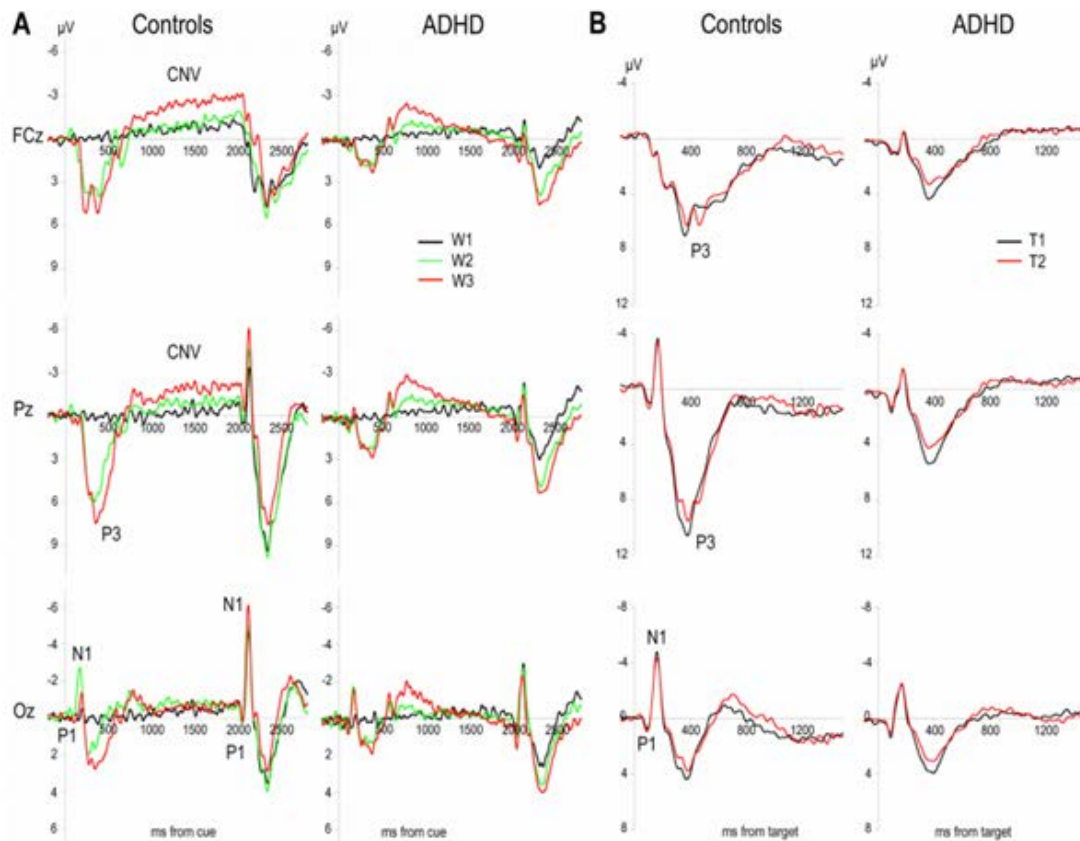


Figura 1.17: Gran promedio de potenciales evocados estratificados por tipo de clave (A) y estímulos objetivo (B) para controles y sujetos adultos con TDAH para los electrodos más representativos FCz, Pz y Oz. W1: ausencia de clave, W2: presencia de clave central, W3: presencia de clave espacial, T1: estímulo congruente, T2 estímulo incongruente. El pico de los componentes P1 y N1 se produjo en Oz y P3 en Pz. Para los controles, la CNV se desarrolló después de W2 y W3 en FCz y Pz hasta la aparición del estímulo objetivo a los 2000ms. Para el TDAH, la CNV presenta una culminación temprana seguida de un decremento progresivo. B. La amplitud del componente P3 fue menor para el grupo patológico comparado con controles y fue mayor para los estímulos congruentes comparado con los incongruentes (Extraído de Hasler et al 2016).

A la luz de los datos existentes, resulta evidente señalar que más estudios son necesarios para poder conocer en profundidad **el significado funcional de estos componentes y de las redes** descritas durante la ejecución del ANT en dicha población especialmente para la etapa adulta.

Por ello, en esta tesis doctoral se pretende aportar más conocimiento **sobre cada uno de los componentes** de los Potenciales Evocados y **su relación con las redes atencionales** durante la ejecución del Attention Network Test, tanto en población sana como en una muestra de pacientes adultos con diagnóstico de TDAH sin tratamiento farmacológico.

2. Preguntas clave en este estudio

- ¿Los datos de la muestra de adultos sanos estudiada replican los **resultados conductuales** obtenidos por estudios previos en todas las condiciones con clave en el paradigma ANT?
- ¿Existen **diferencias conductuales** en las seis condiciones del paradigma ANT entre el grupo patológico y el grupo control compuesto por adultos sanos?
- ¿Existen diferencias en la amplitud y topografía de la **Variación Negativa Contingente**, en cada una de las condiciones de clave del paradigma, entre el grupo patológico y el grupo control?
- ¿Existen diferencias en la latencia, la amplitud y topografía de los **componentes tempranos P1 y N1**, en cada una de las condiciones del paradigma entre el grupo patológico y el grupo control?
- ¿Existen diferencias en la latencia, la amplitud y la topografía del componente **P3**, en cada una de las condiciones del paradigma, entre el grupo patológico y el grupo control?
- ¿Se beneficiaron ambos grupos de igual forma **de las condiciones de la presencia de clave espacial** para resolver el conflicto en dicho paradigma?
- ¿Existen diferencias en la modulación de los **componentes tempranos en los sujetos con diagnóstico de TDAH**, es decir diferencias en los componentes P1 y N1 dentro del propio grupo patológico entre las distintas condiciones del paradigma ANT?
- ¿Existen diferencias en el componente **P3** relacionadas con la resolución del conflicto a nivel intragrupo en el grupo TDAH?
- ¿Existen diferencias a nivel intragrupo en la **amplitud de la CNV** relacionada con posibles dificultades para la orientación atencional en los sujetos con diagnóstico de TDAH?

3. Hipótesis y Objetivos del estudio

El objetivo principal del proyecto de investigación actual es analizar las respuestas conductuales y psicofisiológicas de pacientes adultos con diagnóstico de TDAH sin tratamiento farmacológico (grupo patológico) comparado con un grupo control de adultos sanos equivalente en variables sociodemográficas.

Siguiendo este objetivo se establecieron hipótesis específicas con objetivos delimitados que pasamos a desglosar a continuación:

1. **Objetivo 1:** Analizar los **tiempos de reacción y porcentajes de aciertos** en cada una de las 6 condiciones del paradigma ANT para el grupo patológico, comparado con el grupo control.
 - a. **Hipótesis 1:** Los datos obtenidos replicarán los resultados conductuales encontrados para sujetos sanos en estudios previos.
 - b. **Hipótesis 2:** El grupo patológico presentará un enlentecimiento generalizado en tiempos de reacción para todas las condiciones del paradigma ANT en comparación con el grupo control.
 - c. **Hipótesis 3:** El grupo patológico presentará una peor ejecución conductual para las condiciones de señal espacial y señal central del paradigma ANT comparado con el grupo control.
2. **Objetivo 2:** Analizar la amplitud y topografía de la **Variación Negativa Contingente** en las condiciones de clave del paradigma ANT para el grupo patológico comparado con el grupo control.
 - a. **Hipótesis 1:** Los resultados de amplitud y topografía de la CNV en nuestra muestra de adultos sanos, en cada una de las condiciones de clave del paradigma, será similar a los resultados obtenidos en estudios previos.
 - b. **Hipótesis 2:** El grupo patológico presentará una **menor amplitud** para las condiciones de señal espacial y señal central del paradigma ANT comparado con el grupo control de la muestra estudiada. Según la bibliografía consultada, sabemos que en dicha población clínica han sido descritas anteriormente diferencias en la amplitud de dicho componente para ciertas condiciones experimentales.
 - c. **Hipótesis 3:** El grupo patológico presentará una **distinta topografía** para las condiciones de señal espacial y señal central del paradigma ANT comparado con el grupo control de la muestra estudiada. Según la bibliografía consultada, sabemos que, en sujetos sanos, las áreas con mayor activación durante el periodo coincidente con el componente CNV son aquellas localizadas en zonas frontales mediales y superiores, en áreas laterales fronto-parietales (incluyendo la corteza premotora) y en la corteza visual extraestriada. Por otra parte, la topografía en el caso del grupo patológico deberá ser estudiada en el contexto de nuestro estudio.

3. **Objetivo 3:** Analizar la amplitud y la latencia de los **componentes tempranos P1 y N1** en todas las condiciones del paradigma del ANT para el grupo patológico y el grupo control.
 - a. **Hipótesis 3.1:** La latencia, la amplitud y la topografía de los componentes tempranos P1 y N1 en nuestra muestra de adultos sanos, para todas las condiciones del paradigma, será similar a los resultados obtenidos en estudios previos.
 - b. **Hipótesis 3.2.1:** El grupo patológico presentará diferencias en amplitud y latencia en el componente P1 para distintas condiciones del paradigma ANT en comparación con el grupo control. Dichas diferencias han sido descritas en algunos de los estudios realizados en dicha patología, mientras que en otros estudios se ha mostrado la no alteración de dichos componentes tempranos. De existir dichas diferencias, podría sugerir la afectación de ciertos mecanismos en el procesamiento estimular atencional temprano.
 - c. **Hipótesis 3.2.2:** El grupo patológico presentará diferencias en amplitud y latencia en el componente N1 para distintas condiciones del paradigma ANT en comparación con el grupo control.
4. **Objetivo 4:** Analizar la amplitud y la latencia del **componente P3** para todas las condiciones del paradigma del ANT para el grupo patológico y el grupo control.
 - a. **Hipótesis 4.1:** La amplitud y la topografía del componente P3 en la muestra de adultos sanos evaluada será similar, para todas las condiciones del paradigma, a los resultados obtenidos en estudios previos.
 - b. **Hipótesis 4.2:** El grupo patológico presentará menor amplitud en el componente P3 para las distintas condiciones del paradigma ANT en comparación con el grupo control.

4. Materiales y métodos

4.1. Selección de la muestra

Este estudio se llevó a cabo en conformidad con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Finlandia, junio 1964) y sus modificaciones posteriores (64ª Asamblea General, Brasil, octubre 2013). Todos los participantes del estudio firmaron consentimientos informados antes de su inclusión en el mismo y el protocolo fue previamente aprobado por los respectivos comités de Ética del Hospital Universitario de la Charité de Berlín en Alemania y el de la Universidad de Sevilla en España. Se seleccionaron un total de dieciséis sujetos adultos caucásicos con diagnóstico de TDAH de subtipo combinado sin ningún tratamiento farmacológico relacionado con el diagnóstico en el momento del estudio y dieciséis adultos caucásicos controles sanos. Los primeros fueron reclutados en la unidad de consultas externas del Departamento de Psiquiatría del Campus Benjamin Franklin del Hospital Universitario de la Charité de Berlín en Alemania. Por su parte los sujetos adultos caucásicos sanos fueron reclutados a través de publicidad y del boca a boca para participar en dicho estudio. Ambos grupos experimentales fueron equivalentes en relación a variables sociodemográficas como la edad, sexo, lateralidad y nivel educativo (Ver tabla 9.1 en el apartado de resultados). Todos los sujetos del **grupo patológico** recibieron una confirmación diagnóstica de TDAH en base a criterios DSM-V por parte de un médico psiquiatra especialista en dicha patología, a través de la entrevista clínica con valoración de síntomas de forma retrospectiva tanto en la infancia como en la etapa adulta. Además, se procedió a la administración de la escala diagnóstica alemana ADHS-SB: ADHS-Selbstbeurteilungsskala (Rösler et al 2004; Hirsch et al 2013). Una puntuación total de más de 17 puntos en esta escala supone la posibilidad de la presencia de un cuadro compatible con el TDAH adulto. Siguiendo pues los criterios marcados por dicha escala una puntuación final igual o superior a 17 puntos constituyó el punto de corte para la admisión de los individuos en el denominado *grupo patológico* de nuestra muestra en el estudio. Por otra parte, al haber evaluado la presencia de sintomatología puramente atencional junto con los síntomas de hiperactividad-impulsividad, se procedió a la clasificación de los diferentes subgrupos clínicos para la muestra de pacientes siguiendo los criterios de DSM V. Toda la muestra clínica de nuestro estudio cumplió criterios para el **tipo de presentación combinado** en base al manual de criterios diagnósticos DSM V (ver figura 5.2).

Los **criterios de exclusión** para todos los participantes quedaron definidos por la presencia de comorbilidad neurodegenerativa o cualquier trastorno psiquiátrico; historia de abuso de alcohol y/o drogas; presencia de Traumatismo Craneoencefálico; presencia de diagnóstico compatible con enfermedades vasculares y neurológicas, presencia de síntomas depresivos graves; presencia de deterioro significativo de la inervación motora de los miembros superiores así como una agudeza visual gravemente comprometida. Se excluyeron igualmente todos los sujetos adultos con diagnóstico de TDAH que estaban llevando a cabo algún tratamiento farmacológico para dicho trastorno en el momento del estudio.

4.2. Evaluación psicológica realizada

Tras la confirmación de diagnóstico de TDAH mediante la administración de la *ADHS-Selbstbeurteilungsskala* (Rösler et al 2004; Hirsch et al 2013), se procedió a una evaluación psicológica de los pacientes participantes por parte de un psicólogo clínico especializado en la patología y ciego a los objetivos del presente estudio.

Todos los pacientes reclutados fueron igualmente evaluados con el *Inventario de Lateralidad de Edimburgo* (Oldfield, 1971), la prueba alemana *Leistungsprüfsystem* para la evaluación de la inteligencia para garantizar una inteligencia dentro de la normalidad en la población patológica objeto de dicho estudio, así como el *Inventario de Depresión de Beck* (BDI-II) para evaluar la posible presencia de síntomas depresivos, donde se descartaron todos los pacientes con puntuaciones compatibles con sintomatología depresiva severa (es decir puntuaciones en BDI-II comprendidas en el rango [29-63] puntos). A continuación pasamos a desglosar cada una de ellas de forma más detallada:

1. ADHS-Selbstbeurteilungsskala (Rösler et al 2004) :

Dicha escala alemana autoadministrada de uso común en el contexto clínico sirve para detectar la presencia de síntomas del TDAH en adultos a partir de los criterios de investigación de la CIE-10 y del DSM V. En dicha escala los 18 criterios diagnósticos originalmente desarrollados para niños fueron modificados para su uso en dicha patología en población adulta. Por ejemplo, cierta información sobre situaciones de la vida específicas del niño, tales como la escuela o los juguetes fueron adaptados o eliminados en el cuestionario. Además de las 18 características psicopatológicas iniciales se añadieron 4 criterios adicionales que pretendían medir si el inicio de las dificultades se remontaba a la infancia, el impacto de éstas en las actividades de la vida cotidiana, el grado de sufrimiento producido en el paciente y su impacto en actividad laboral y social respectivamente. El formato de presentación final consiste en 22 ítems con una escala tipo Likert de respuesta que va de 0 a 3, siendo 0 “no aplica/no presente”, 1 “leve/ocurre raramente”, 2 “medio/A menudo ocurre” 3 “grave/ocurre frecuentemente” (véase figura 8.1). Esta herramienta ha demostrado buena concordancia medida por coeficientes intraclass, alta fiabilidad, una buena consistencia interna, y una validez divergente adecuada (Rösler et al., 2004; Hirsch et al 2013).

Según las directrices propuestas por los autores de dicha escala, para diagnosticar un cuadro compatible con TDAH, en base a los criterios del DSM-IV, el componente de “inatención” se calcula por el número de respuestas positivas (puntaje > 0) para los ítems del 1 al 9, el componente de “hiperactividad” se calcula por el número de respuestas positivas (puntaje > 0) para los ítems del 10 al 14 y el componente de “impulsividad” se calcula por el número de respuestas positivas (puntaje > 0) para los ítems del 15 al 18 (véase figura 4.1).

A6 ADHS-Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB) (Rösler et al. 2004)

ADHS-SB

Code

Geboren am:

Nachfolgend finden Sie einige Fragen über Konzentrationsvermögen, Bewegungsbedürfnis und Nervosität. Gemeint ist damit Ihre Situation, wie sie sich gewöhnlich darstellt.

Wenn die Formulierungen auf Sie nicht zutreffen, kreuzen Sie bitte »nicht zutreffend« an. Wenn Sie der Meinung sind, dass die Aussagen richtig sind, geben Sie bitte an, welche Ausprägung – leicht/mittel/schwer – Ihre Situation am besten beschreibt.

- 0 trifft nicht zu
1 leicht ausgeprägt (kommt gelegentlich vor)
2 mittel ausgeprägt (kommt oft vor)
3 schwer ausgeprägt (kommt nahezu immer vor)

Bitte kreuzen Sie die entsprechende Antwortalternative an. Lassen Sie bitte keinen Punkt aus.

Beispiel:

Ich bin unaufmerksam gegenüber Details
oder mache Sorgfaltsfehler bei der Arbeit. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☒ 3

In diesem Fall ist die 3 (»schwer ausgeprägt«) angekreuzt: Das würde bedeuten, dass Sie stark ausgeprägt und nahezu immer Aufmerksamkeitsprobleme haben.

1. Ich bin unaufmerksam gegenüber Details
oder mache Sorgfaltsfehler bei der Arbeit. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
2. Bei der Arbeit oder sonstigen Aktivitäten
(z. B. Lesen, Fernsehen, Spiel) fällt es mir schwer,
konzentriert durchzuhalten. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
3. Ich höre nicht richtig zu, wenn jemand etwas zu mir sagt. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
4. Es fällt mir schwer, Aufgaben am Arbeitsplatz,
wie sie mir erklärt wurden, zu erfüllen. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
5. Es fällt mir schwer, Projekte, Vorhaben oder
Aktivitäten zu organisieren. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

2 A6 - ADHS-Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB) (Rösler et al. 2004)

6. Ich gehe Aufgaben, die geistige Anstrengung
erforderlich machen, am liebsten aus dem Weg.
Ich mag solche Arbeiten nicht oder sträube mich
innerlich dagegen. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
7. Ich verlege wichtige Gegenstände
(z. B. Schlüssel, Portemonnaie, Werkzeuge). ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
8. Ich lasse mich bei Tätigkeiten leicht ablenken. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
9. Ich vergesse Verabredungen, Termine oder
telefonische Rückrufe. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
10. Ich bin zappelig. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
11. Es fällt mir schwer, längere Zeit sitzen
zu bleiben (z. B. im Kino, Theater). ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
12. Ich fühle mich unruhig. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
13. Ich kann mich schlecht leise beschäftigen.
Wenn ich etwas mache, geht es laut zu. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
14. Ich bin ständig auf Achse und fühle mich wie
von einem Motor angetrieben. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
15. Mir fällt es schwer abzuwarten, bis andere
ausgesprochen haben. Ich falle anderen ins Wort. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
16. Ich bin ungeduldig und kann nicht warten,
bis ich an der Reihe bin (z. B. beim Einkaufen). ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
17. Ich unterbreche und störe andere, wenn sie etwas tun. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
18. Ich rede viel, auch wenn mir keiner zuhören will. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
19. Diese Schwierigkeiten hatte ich schon im Schulalter. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
20. Diese Schwierigkeiten habe ich immer wieder,
nicht nur bei der Arbeit, sondern auch in anderen
Lebenssituationen, z. B. Familie, Freunde und Freizeit. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
21. Ich leide unter diesen Schwierigkeiten. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
22. Ich habe wegen dieser Schwierigkeiten schon
Probleme im Beruf und auch im Kontakt mit anderen
Menschen gehabt. ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Fragen beantwortet haben.

Σ Item 1-9: **inattentive** Ergebnis der Auswertung
Σ Item 10-14: **hyperactive** DIAGNOSE: ☐ 314.00 (DSM-IV)
Σ Item 15-18: **impulsive** ☐ 314.01 (DSM-IV)
Σ Item 1-18: ☐ F90.0 (ICD-10)

(nur vom Untersucher auszufüllen)

Figura 4.1: ADHS-SB: ADHS-Selbstbeurteilungsskala en Alemán no disponible en Español en la actualidad (Rösler et al 2004).

2. Inventario de Lateralidad de Edimburgo (Oldfield, 1971; Bryden, 1977)

Oldfield inicialmente desarrolló el Inventario de Edimburgo (IE) con muestras inglesas y escocesas de estudiantes universitarios. El IE es un cuestionario breve (diez preguntas), sencillo y fácil de administrar; útil para evaluar la preferencia manual en cocientes de lateralidad (CL), que pueden convertirse en deciles. Éstos permiten darle un valor numérico a la lateralidad cerebral que varía desde la preferencia de la mano derecha a la mano izquierda. El Inventario establece un grado de preferencia manual para las siguientes actividades: escribir, dibujar, lanzar un objeto, usar la tijera, cepillarse los dientes, utilizar el cuchillo, utilizar la cuchara, barrer mano superior, encender una cerilla y abrir una caja. Se recoge la puntuación en porcentaje de dominancia total. Los números positivos son diestros, los negativos zurdos. De esta forma, uno puede ser un 100% diestro (100), o bien un 100% zurdo (-100). Igualmente, uno puede estar más cercano a ser ambidiestro, aunque con dominancia diestra, por ejemplo, una puntuación de 20, o bien, ser ambidiestro, pero más cercano a ser zurdo, por ejemplo, una puntuación de -20.

3. Leistungsprüfsystem: L-P-S. Göttingen: Hogrefe (Horn, 1983)

Traducido al español como “Sistema de prueba de rendimiento” es un test alemán clásico para la evaluación de la Inteligencia y fue desarrollado originalmente por Wolfgang Horn para evaluar la idoneidad para el comienzo de la etapa escolar en el contexto del sistema educativo alemán. Se basa en el modelo de factores primarios de Thurstone donde cada uno de los factores primarios se evalúa con un total de 15 subpruebas con alrededor de unas 40 tareas en total en su forma más extensa. Dicho formato requiere un tiempo de administración de aproximado de 2 horas, y la forma abreviada requiere unos 30 minutos utilizando únicamente ciertas subpruebas (1, 2, 3, 5, 9, 10 y 12). Los sujetos realizan las pruebas individuales de forma ordenada y cada subprueba comienza con tareas relativamente simples y va aumentando progresivamente la dificultad de las tareas. Éstas incluyen comprensión, razonamiento, fluidez verbal, memoria y capacidad espacial entre otras.

En el contexto de nuestro trabajo se procedió únicamente a la administración de la subpruebanúmerotres correspondiente a la *detección de irregularidades en las figuras geométricas*. Se trata de un subtest de evaluación de funciones ejecutivas simple, donde se presenta una secuencia de símbolos ordenados siguiendo una determinada regla, y uno de ellos es incorrecto y el sujeto ha de adivinar cuál es el error de la secuencia. Comienza con materiales muy simples y va aumentando poco a poco el nivel de dificultad.

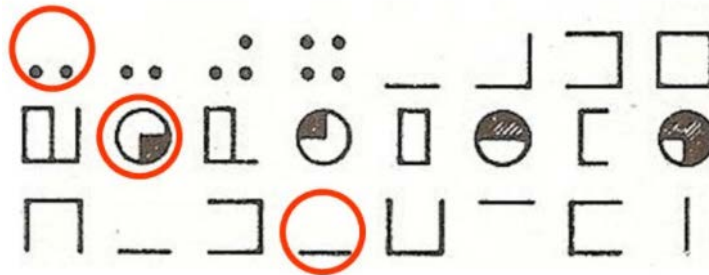


Figura 4.2: Subprueba 3 correspondiente a la detección de irregularidades en las figuras geométricas del test alemán “ADHS-SB: ADHS-Selbstbeurteilungsskala” no disponible en español en la actualidad (Rösler et al 2004).

4. Inventario de Depresión de Beck II (Aaron T. Beck, Robert A. Steer y Gregory K. Brown 2011)

El Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II) es un autoinforme de lápiz y papel compuesto por 21 ítems con respuestas de tipo Likert. Sus ítems no se derivan de ninguna teoría concreta acerca del constructo medido, sino que describen los síntomas clínicos más frecuentes de los pacientes con depresión. El BDI-II ha experimentado algunas modificaciones respecto a las versiones anteriores para representar mejor los criterios para el diagnóstico de los trastornos depresivos recogidos en el DSM-IV-TR y la CIE-10. La prueba es un medio para evaluar la gravedad de los síntomas depresivos en pacientes adultos y adolescentes con un diagnóstico psiquiátrico. Sus buenas propiedades psicométricas avalan su uso en la población clínica, tanto en ámbitos clínicos como de

investigación, para la detección de la presencia y gravedad de depresión en adultos y adolescentes de más 13 años.

La interpretación de las puntuaciones se basa habitualmente en unos criterios o puntuaciones de corte que definen diferentes categorías o niveles de gravedad de sintomatología depresiva. Así, el manual original del BDI-II (Beck et al., 1996, p. 11) propone las siguientes puntuaciones de corte y grados de depresión correspondientes: 0-13 indica depresión mínima, 14-19 depresión leve, 20-28 depresión moderada y 29-63 depresión grave.

4.3. Utilización del paradigma *Attention Network Test*

En el contexto de dicho estudio se utilizó el paradigma del Test de la Red Atencional (Del inglés *ANT*: *Attention Network Test*). Tal y como se ha descrito en apartados anteriores, el *ANT* es una prueba de atención selectiva que combina un paradigma de detección complementada con una tarea de flancos (Fan et al., 2002). En nuestro caso, se aplicó tal y como inicialmente ha sido descrito por sus autores (Fan et al., 2002) y otros grupos investigadores (ver Galvao-Carmona et al, 2014).

Se hicieron algunas adaptaciones en el procedimiento experimental para este estudio. La duración del punto de fijación fue de 1,000 milisegundos (ms), tras el cual, aparecía una señal de aviso de 150 ms de duración. A continuación, se presentó el estímulo objetivo con una duración de 350 ms. La ventana de tiempo para la respuesta de los participantes fue de 1.000 ms después de la aparición del estímulo objetivo. La duración entre la finalización de un ensayo y el comienzo del siguiente fue variable (1,000ms; 1,500ms o 2,000ms). El experimento consistió en 288 ensayos en 2 bloques de 144 (véase la figura 4.3). Todos los ensayos (diversas señales y diferentes estímulos objetivos posibles) fueron presentados al azar en ambos bloques. Todos los participantes fueron instruidos para responder de forma rápida y lo más precisa posible. Por último, los ensayos con error fueron excluidos de todos los análisis posteriormente para evitar sesgos en la interpretación de resultados.

Por otra parte, los estímulos objetivos consistieron en una fila de 5 líneas blancas horizontales, con puntas de flecha hacia la izquierda o hacia la derecha, contra un fondo negro (Véase la figura 4.3). Había 2 tipos de estímulos objetivo o diana: los congruentes (C), cuando la flecha central estaba flanqueada por otras flechas que apuntan en la misma dirección, y los incongruentes (I), cuando las flechas que flanquean apuntan en direcciones opuestas. Dichos estímulos diana fueron representados un ángulo visual total de 3,28 sobre el eje X y 0,41 en el eje Y. Los ensayos congruentes e incongruentes ocurrieron en proporciones iguales, la mitad señaló a la izquierda y la otra mitad a la derecha. La tarea de los sujetos fue indicar la dirección de la *flecha central* pulsando el botón izquierdo de un ratón, si la flecha indicaba hacia la izquierda con el pulgar izquierdo, o el botón derecho del ratón con el pulgar derecho en el caso contrario.

Por otra parte el estímulo objetivo fue presentado en una de las dos posibles ubicaciones, ya sea 0.86º encima o debajo de la cruz de fijación en el centro de la pantalla, permaneciendo ésta siempre presente a lo largo de todo el experimento.

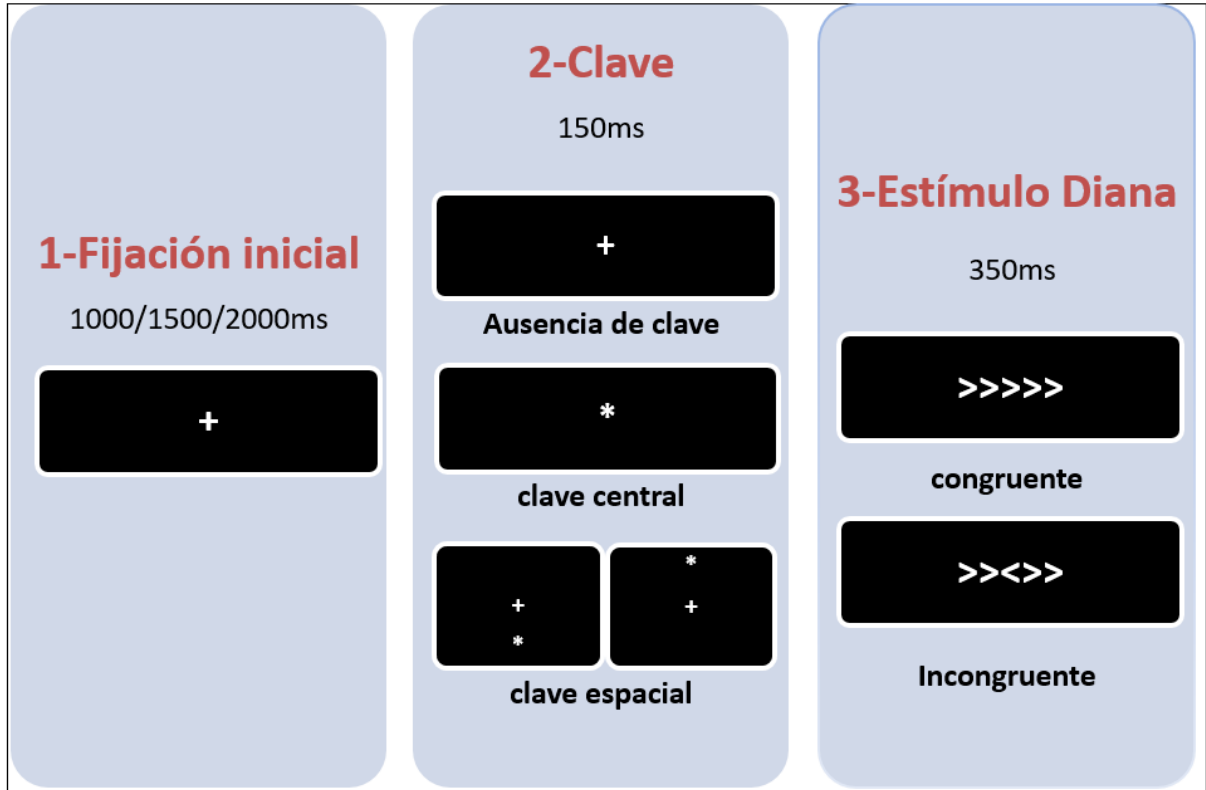


Figura 4.3: Descripción de las características de paradigma ANT utilizado en este estudio adaptado de como inicialmente fue descrito por sus autores (Fan et al., 2002) y tal y como ha sido usado por otros grupos investigadores (Galvao-Carmona et al. 2014).

Para activar *los mecanismos de alerta y de orientación* descritos en apartados anteriores, una clave (un símbolo de asterisco) se mostró antes de la aparición del estímulo objetivo. Por lo tanto, dicho paradigma presenta siempre tres condiciones de referencia: ausencia de clave (del inglés “No Cue” abreviado como NC), presencia de clave central: asterisco presente en la cruz de fijación para alertar (del inglés “Central Cue” abreviado como CC), y finalmente la presencia de clave espacial: es decir el asterisco por encima o por debajo de la cruz de fijación con el objetivo de alertar además de orientar (del inglés “Spatial Cue” abreviado como SC). Es importante destacar que todas las claves se produjeron en las mismas proporciones y se mostraron con un ángulo visual de 0.41º en el eje X y 0.41º en el eje Y.

En la condición de ausencia de clave previa (NC), un cuadrado negro se mostró del mismo tamaño que la propia clave (no visible para los sujetos) para poder adaptar todos los tiempos para las diferentes condiciones de referencia y hacerlos comparables para el análisis de potenciales llevados a cabo de forma posterior.

Como resultado de la combinación de la clave con los estímulos objetivo de las diferentes condiciones, se presentaron por lo tanto los siguientes seis posibles combinaciones: ausencia de clave congruente (abreviado a partir del inglés como condición “NC-C”), ausencia de clave incongruente (NC-I); clave central congruente (CC-C); clave central incongruente (CC-I); clave espacial congruente (SC-C) y clave espacial incongruente (SC-I).

Tipo de Clave	Tipo de Estímulo Objetivo	Abreviatura utilizada
Ausencia de clave	Congruente	NC-C
	Incongruente	NC-I
Presencia de clave central	Congruente	CC-C
	Incongruente	CC-I
Presencia de clave espacial	Congruente	SC-C
	Incongruente	SC-I

Tabla 4.1: Descripción de las posibles combinaciones de tipos de claves y estímulos objetivo en el paradigma ANT utilizado en nuestro estudio.

4.4. Medidas conductuales utilizadas

En cuanto al análisis conductual de los datos, tal y como ha sido sugerido por otros autores (Callejas et al 2005, McConnell et al, Galvao-Carmona et al. 2014) se analizaron las interacciones entre las diferentes condiciones, pero sin restar *los efectos de red* que podrían ocultar los mecanismos atencionales específicos. Por lo tanto, el tiempo de reacción (TR) y la precisión (es decir porcentaje de aciertos total) se calcularon para todas las condiciones y se promediaron por separado.

Los efectos de la red atencional de alerta, orientación, y el denominado “conflicto” se calcularon como las diferencias de tiempo de reacción (TR) entre las condiciones experimentales específicas, sin tener en cuenta el cálculo de redes propuesto por Posner y colaboradores, para evitar ocultar mecanismos atencionales específicos.

4.5. Procedimiento de registro electroencefalográfico

El electroencefalograma (EEG) se registró a partir de 52 electrodos en el cuero cabelludo (Fp1, FPZ, FP2 F3A, F4A, F7, F5, F3, F1, Fz, F2, F4, F6, F8, FC5, FC3, FC1, FCZ, FC2, FC4, FC6, C5, C3, C1, CZ, C2, C4, C6, CP5, CP3, CP1, CPZ, CP2, CP4, CP6, T5, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, T6, PO5, PO3, POZ, PO4, PO6, O1, Oz, O2) (ver figura 4.4), utilizando un gorro de electrodos estándar (Electro-cap International Inc).

Así mismo se procedió al registro con electrooculogramas verticales y horizontales (VEOG y HEOG) con montajes bipolares. Se eligieron los electrodos de máxima amplitud por cada uno de los componentes analizados siguiendo las recomendaciones de Duncan et al. 2009 y Polich et al 1986.

Las señales de los electrodos se amplificaron con los amplificadores BrainAmp y se almacenaron digitalmente usando el software de la misma compañía (Brain Products GmbH, Alemania).

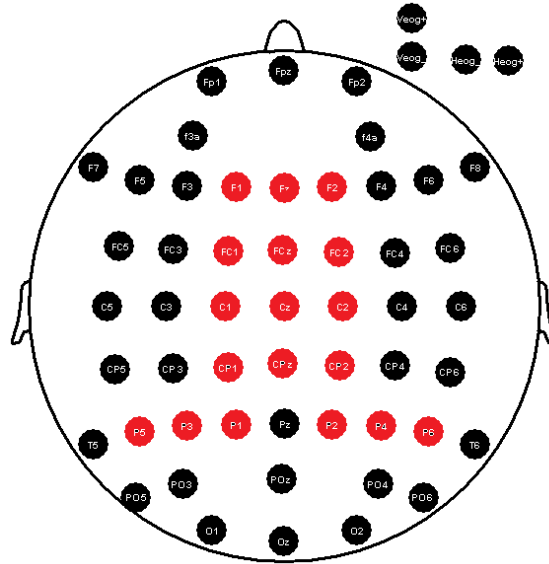


Figura 4.4: Registro de 52 electrodos en el cuero cabelludo y grupo de 18 electrodos analizados en rojo para los potenciales evocados (CNV, P1, N1 y P3) que fueron estudiados.

La señal de EEG se digitalizó a 500 Hz y se filtró a través del amplificador utilizando un paso de banda de 0,01 a 100 Hz, con la impedancia por debajo de 5 kOhm durante el experimento. Se rechazaron los ensayos con una señal HEOG fuera del rango de ± 75 mV.

Con el objetivo de obtener una relación buena y equilibrada entre señal y ruido entre las condiciones experimentales, todos los promedios individuales fueron superiores a 45 ensayos libres de artefactos y nunca superiores a 50 ensayos (Duncan et al. 2009; Polich et al 1986).

Un registro electroencefalográfico de Línea base (EEG) fue evaluado por un especialista y las alteraciones del EEG basales sirvieron como un criterio de exclusión para el propio estudio. Para ello, se utilizó el mismo montaje y características técnicas explicadas en el párrafo anterior.

4.6. Análisis de potenciales evocados

A continuación, pasamos a desglosar uno a uno como se analizaron cada uno de los componentes estudiados (los componentes tempranos P1, N1, y el componente P3) y la Variación Negativa Contingente en el contexto de nuestro análisis:

- La amplitud de la **Variación Negativa Contingente** se analizó para cada condición de clave en la ventana de tiempo de 500 ms previos hasta la llegada del estímulo objetivo. Para dicho componente se analizaron 12 electrodos, los doce electrodos que mostraron la máxima amplitud. Concretamente, fueron los electrodos F1, Fz, F2, FC1, FCz, FC2, C1, Cz, C2, CP1, CPz y CP2 (ver figura 4.3).
- La latencia y la amplitud de los **componentes tempranos P1 y N1** se calcularon para cada sujeto en el pico de máxima amplitud en todas las condiciones de señal y de estímulo objetivo. Para dichos componentes se analizaron los 4 electrodos de máxima amplitud; concretamente fueron los electrodos P5, P3, P4 y P6 (ver figura 4.3).
- En el caso del **componente P3**, los electrodos P1 y P2 mostraron la amplitud máxima, mostrando dos picos en algunos casos que no eran reconocibles en todos los sujetos para el análisis de la latencia. Por lo tanto, se fijó el análisis de amplitud basándonos en un rango definido en el gran promedio (300-700 ms) para este componente en ambas condiciones de congruencia (congruentes e incongruentes). Para dicho componente se analizaron los 6 electrodos de máxima amplitud; concretamente fueron los electrodos C1, C2, CP1, CP2, P1, y P2 (ver figura 4.5). Los valores de amplitud para cada electrodo fueron exportados en la latencia del pico del electrodo con la máxima amplitud.

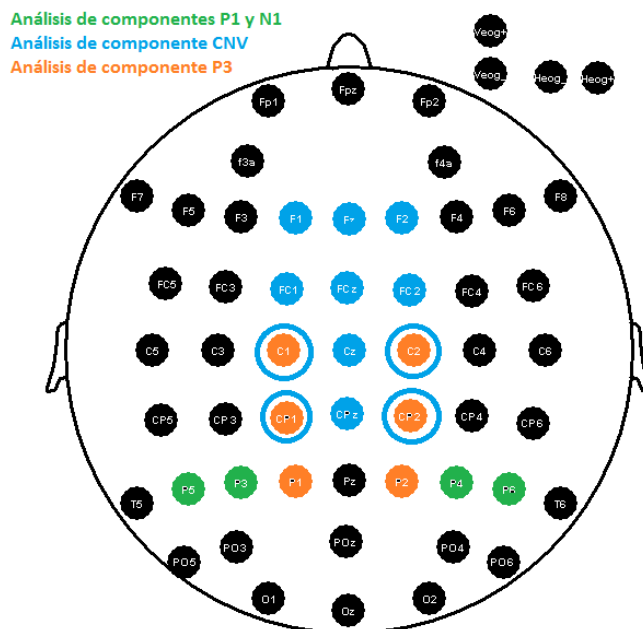


Figura 4.5: Conjunto de electrodos analizados para cada uno de los componentes estudiados (CNV, P1, N1 y P3)

4.7. Procedimientos estadísticos empleados

Todos los cálculos estadísticos se realizaron con el software estadístico SPSS Statistics 23 (IBM, Armonk, EEUU) y el software estadístico STATISTICA (Stat Soft, Inc).

Para el análisis de los **datos conductuales** se utilizó el análisis de la varianza de medidas repetidas (ANOVA-MR) utilizando los siguientes factores y niveles: Señal (Ausencia de señal, presencia de señal Central y presencia de señal espacial) x Congruencia (congruentes e incongruentes) x Grupo (patológico y control). La presencia o ausencia de enlentecimiento general se analizó como el resultado del factor principal '*Grupo*'. Después de este análisis para el tiempo de reacción (RT), una vez comprobado que el grupo TDAH mostraba un enlentecimiento generalizado de los tiempos de reacción, todos los datos fueron corregidos siguiendo la recomendación de Fernández-Duque y Black (2006) para evitar obtener diferencias entre los grupos en todas las condiciones causadas por el propio enlentecimiento general. Según dichos autores es conveniente utilizar el tiempo de reacción total promedio como divisor de los tiempos de reacción para cada condición. De esta forma obtenemos una ratio que gira alrededor de uno. Si ese valor es mayor que uno podemos interpretar que los tiempos de reacción son mayores (es decir los sujetos son más lentos) y si es por el contrario los valores se encuentran por debajo de uno, los tiempos de reacción son menores (es decir los sujetos son más rápidos). Esta corrección permitió analizar los efectos sobre las condiciones experimentales específicas sin la influencia del enlentecimiento generalizado del grupo patológico.

Posteriormente se volvió a analizar utilizando el mismo ANOVA-MR descrito anteriormente, pero esta vez con los datos conductuales corregidos.

Igualmente se comprobó la **normalidad** de todas las variables mediante la prueba de Shapiro-Wilk ($p > 0,05$). Además, una corrección de Greenhouse-Geisser de **esfericidad** fue aplicada, considerándose el $p \leq 0,05$ como significativo. Por último, se aplicó la **corrección de Bonferroni** en las múltiples comparaciones en el análisis post-hoc.

Para analizar de forma independiente **las condiciones de alerta y orientación del paradigma**, se utilizaron los valores de **amplitud de la CNV**, los cuales fueron analizados mediante tres ANOVAs $4 \times 3 \times 2$ (uno para cada condición de señal) con los siguientes factores: factor de localización anteroposterior (Frontal, frontocentral, Centro y Centro-parietal); factor de posición medial-lateral (izquierdo, derecho, y ubicación central); y el factor de grupo (patológico y control).

Para evaluar **la amplitud de los componentes P1 y N1 entre los grupos estudiados**, se utilizaron dos ANOVAs (uno para cada componente analizado) con un diseño de 3 x 2 x 4 x 2: factor de señal (ausencia de señal, señal central y señal espacial), el factor de congruencia (congruentes e incongruentes), factor de Posición medio-lateral (línea 5, línea 3 (para el hemisferio izquierdo) y la línea 4 y línea 6 (para el hemisferio derecho); y el factor de grupo (patológico y control) (ver figura 4.3 del apartado anterior).

Por su parte **la latencia de los componentes P1 y N1** se analizaron utilizando un ANOVA para cada componente con un diseño 3 x 2 x 2: Factor de señal (ausencia de señal, la señal central y señal espacial), el factor de congruencia (congruentes e incongruentes) y el factor de grupo (patológico y control).

Las modulaciones de amplitud del **componente P3** se analizaron mediante un ANOVA 2 x 3 x 2 x 2 con los siguientes factores: el factor de congruencia (congruentes e incongruentes), el factor de localización anteroposterior (Central, Centro-parietal, y parietal), el factor de posición medial-lateral (izquierda, derecha) y el factor de grupo (patológico y control) (ver figura 4.3 del apartado anterior).

Se utilizó la prueba del coeficiente de correlación de **Spearman** para estimar la correlación entre los datos clínicos (puntuaciones del ADHS-SB), los parámetros conductuales (tiempos de reacción y porcentaje de aciertos), las puntuaciones de las pruebas de evaluación neuropsicológicas administradas (por ejemplo, BDI-II y LPS) y las medidas de potenciales evocados (latencias y amplitudes) en el grupo TDAH.

Para los análisis de correlación de los **datos conductuales, psicológicos y las medidas electrofisiológicas en el grupo TDAH**, se utilizó el **coeficiente de correlación de Pearson**. Las puntuaciones crudas del ADHS-SB y las puntuaciones por factores (3 dimensiones inatención, impulsividad e hiperactividad), así como los tiempos de reacción globales y el porcentaje de respuestas conductuales correctas del ANT fueron introducidos en la matriz de correlación, mientras que las puntuaciones del BDI-II y del LPS fueron utilizadas como medidas psicológicas.

En cuanto **los datos de los potenciales evocados**, 6 variables fueron introducidas en el análisis de correlación: las amplitudes globales para la CNV, P1, N1 y P3, así como las latencias globales de los componentes P1 y N1 respectivamente. De igual forma, se tomaron como referencia los tiempos de reacción y los porcentajes de aciertos.

Se determinó un valor de significación de $p < 0,001$ tras realizar el ajuste de Bonferroni. Ese nuevo valor de significación se obtuvo tras dividir el valor de $p 0,05$ por el número total de las múltiples comparaciones (37) realizadas en nuestro análisis.

5. Resultados obtenidos

5.1. Datos sociodemográficos

Los pacientes adultos con diagnóstico de TDAH sin tratamiento farmacológico y los sujetos controles sanos no difirieron en cuanto a las variables sociodemográficas estudiadas. Ambos **grupos fueron equivalentes** con respecto al sexo [χ^2 (1, N = 32) = 0.13, $p = 1$], la edad [t (30) = 0.75, $p > 0.5$], la lateralidad manual [χ^2 (1, N = 32) = 2.13, $p > 0.5$] y el nivel educativo [χ^2 = 0.60, $p > 0.05$] (véase la tabla 5.1).

A continuación, en la tabla 5.1 presentamos el desglose de las variables sociodemográficas presentadas en ambos grupos.

	<i>Grupo patológico (N=16)</i>	<i>Grupo control (N=16)</i>
Sexo (mujer/hombre)	9/7	8/8
Edad (media años/desviación típica)	35/11.3	32.1/10.0
Lateralidad Manual (diestro/zurdo)	12/4	15/1
Nivel educativo (sujetos/grupo)		
➤ Grupo 1 (Educación básica completada)	1	1
➤ Grupo 2 (Educación media completada)	6	4
➤ Grupo 3 (Educación superior completada)	9	11

Tabla 5.1: Desglose de las variables sociodemográficas de ambos grupos (DT: desviación típica).

5.2. Medidas psicológicas analizadas

En cuanto a las pruebas psicológicas administradas en el grupo denominado patológico, la primera que se utilizó para detectar la presencia de síntomas del TDAH en adultos a partir de los criterios de investigación de la CIE-10 y del DSM V, fue la **ADHS-Selbstbeurteilungsskala** (Rösler et al 2004). El formato de presentación final de dicha escala fue en 18 ítems con una escala tipo Likert de respuesta que arrojó una puntuación media de 28.5 con una desviación típica de 8.7, lo que confirmó que todos los sujetos participantes cumplieron criterios diagnósticos para dicha patología en el momento del estudio.

Por otra parte, al haber evaluado la presencia de sintomatología atencional junto con los síntomas de hiperactividad-impulsividad, se procedió a la clasificación de la muestra en los diferentes subgrupos clínicos siguiendo los criterios de DSM-V anteriormente descritos. Y se constató que el 93.8% del grupo patológico cumplía criterios para el **subtipo combinado** de la dicha patología (véase tabla 5.2).

De forma concomitante, la puntuación del Subtest 3 del test alemán clásico para la evaluación de la Inteligencia **Leistungsprüfsystem: L-P-S Göttingen: Hogrefe** (Horn, 1983) arrojó un percentil medio de 66.0 con una desviación típica de 21.5, garantizando pues una inteligencia promedio dentro de la más estricta normalidad para el grupo patológico estudiado en nuestro trabajo.

En cuanto al **Inventario de depresión de Beck II** (Aaron et al, 2011) para evaluar la posible presencia de síntomas depresivos, por criterios de selección de muestra, se descartaron todos los pacientes con puntuaciones compatibles con sintomatología depresiva severa, es decir puntuaciones en BDI-II comprendidas en el rango [29-63]puntos. Por ello la media obtenida en este test para el grupo patológico fue de 10.8 (con una desviación típica de 7.6) con lo que se confirmó que quedaron descartados todos los sujetos con presencia de síntomas depresivos en grado severo.

Por lo tanto, podemos afirmar que individualmente todos los sujetos estuvieron siempre por debajo de las puntuaciones de corte que se consideraban criterio de exclusión en el presente trabajo (véase tabla 5.2).

	Grupo TDAH (N=16)	Grupo Control (N=16)
Puntuación del Subtest 3 del Leistungsprüfsystem(media /DT)	26.1/4.8	NA
Percentil del subtest 3 del Leistungsprüfsystem(media /DT)	66.0/21.5	NA
ADHS-Selbstbeurteilungsskala(media /DT)	28.5/8.7	NA
➤ TDAH tipo combinado (sujetos/% del grupo)	15/93.8%	NA
➤ TDAH tipo predominantemente inatento (sujetos/% del grupo)	1/6.3%	NA
➤ TDAH tipo predominantemente hiperactivo-impulsivo (sujetos/% del grupo)	0/0%	NA
Inventario de depresión de Beck II (media/ DT)	10.8/7.6	NA

Tabla 5.2: Datos psicológicos y clínicos de los sujetos pertenecientes a ambos grupos (DT: desviación típica).

5.3. Variables conductuales analizadas

Tal y como se ha descrito anteriormente, se analizaron las interacciones entre las diferentes condiciones del paradigma ANT, pero sin restar los efectos de red que podrían ocultar los mecanismos atencionales específicos. Por lo tanto, los **tiempos de reacción (TR)** y **la precisión de la respuesta** (el porcentaje de aciertos total de las respuestas proporcionadas) se calcularon para todas las condiciones y se promediaron por separado. La media de los tiempos de reacción y de la exactitud de las respuestas para cada condición experimental se resume a continuación en la tabla 5.3.

	Condiciones del Paradigma ANT	Congruencia del Estímulo Diana (C=Congruente I=Incongruente)	Tiempos de Reacción Crudos (ms)		Tiempos de Reacción corregidos	
			Media	Desviación Típica	Media	Desviación Típica
Grupo control	Ausencia de clave	NC-C	490,87	77,69	0,97	0,04
		NC-I	583,75	87,44	1,16	0,03
	clave central	CC-C	459,10	85,17	0,91	0,04
		CC-I	565,27	84,34	1,12	0,03
	clave espacial	SC-C	422,60	73,13	0,84	0,03
		SC-I	510,53	77,08	1,01	0,04
Grupo patológico	Ausencia de clave	NC-C	564,91	42,72	0,95	0,04
		NC-I	683,88	55,89	1,15	0,04
	clave central	CC-C	539,25	41,02	0,90	0,04
		CC-I	673,20	55,99	1,13	0,04
	clave espacial	SC-C	504,73	57,26	0,84	0,05
		SC-I	623,30	71,74	1,04	0,05

Tabla 5.3: Tiempos de Reacción obtenidos y corregidos para las diferentes condiciones de claves del paradigma ANT y de congruencia de los estímulos diana para ambos grupos estudiados.

De forma global al analizar los resultados el grupo patológico compuesto por los adultos con diagnóstico de TDAH sin medicación, dicho grupo mostró **un enlentecimiento generalizado** estadísticamente significativo ($F(1,30) = 15.95$; $p < 0.001$) (véase figura 5.1).

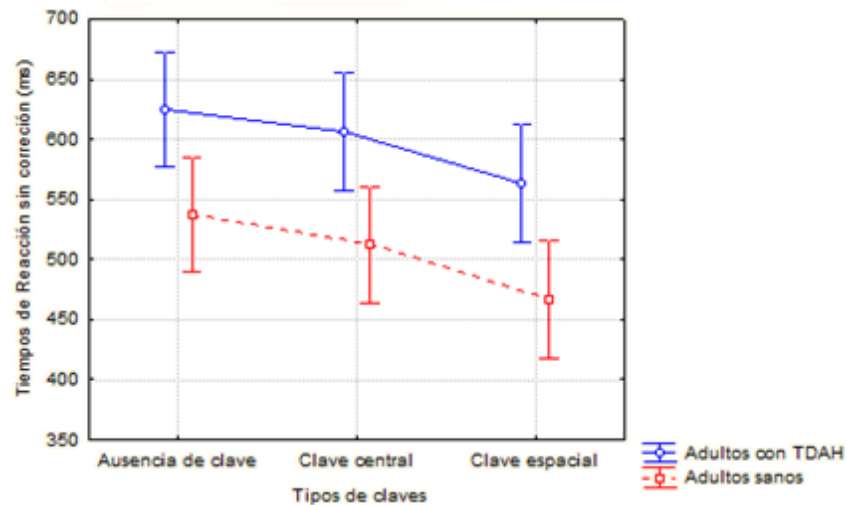


Figura 5.1: Tiempos de reacción medios sin corrección aplicada para cada tipo de clave en ambos grupos.

Una vez evidenciado este fenómeno, **los datos de los tiempos de reacción fueron corregidos** siguiendo la recomendación de Fernández-Duque yBlack (2006) para evitar obtener diferencias entre los grupos en todas las condiciones causadas por el enlentecimiento general. Tras la aplicación de la corrección, se obtuvieron los siguientes resultados:

- 1) Tras la aplicación de la corrección, el **efecto grupon**o alcanzó la significación estadística [$F(1, 30) = 2.0$; $p > 0.1$].
- 2) Se evidenció presencia de significación estadística para **los tipos de claves** [$F(2, 60) = 149$; $p < 0.001$]. Por lo que podemos afirmar de forma global que se produce un declive en los TR desde la ausencia de clave, la presencia de clave central y la espacial respectivamente. Este fenómeno se encontró en ambos grupos (véase figura5.2).

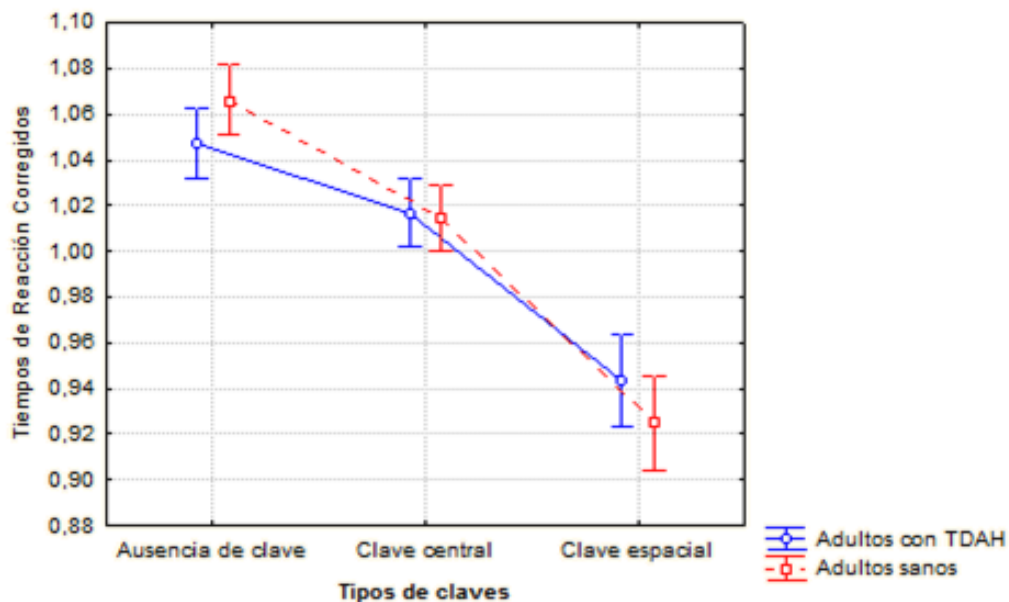


Figura 5.2: Tiempos de reacción medios con corrección aplicada siguiendo la recomendación de Fernández-Duque y Black (2006) para cada tipo de clave en ambos grupos estudiados.

- 3) Hubo significación estadística para **el factor congruencia** [$F(1, 30) = 396; p < 0.001$]. Por lo que podemos afirmar de forma global que los tiempos de reacción corregidos fueron **menores** para ambos grupos en condiciones de estímulos diana congruentes (véase figura 5.3).

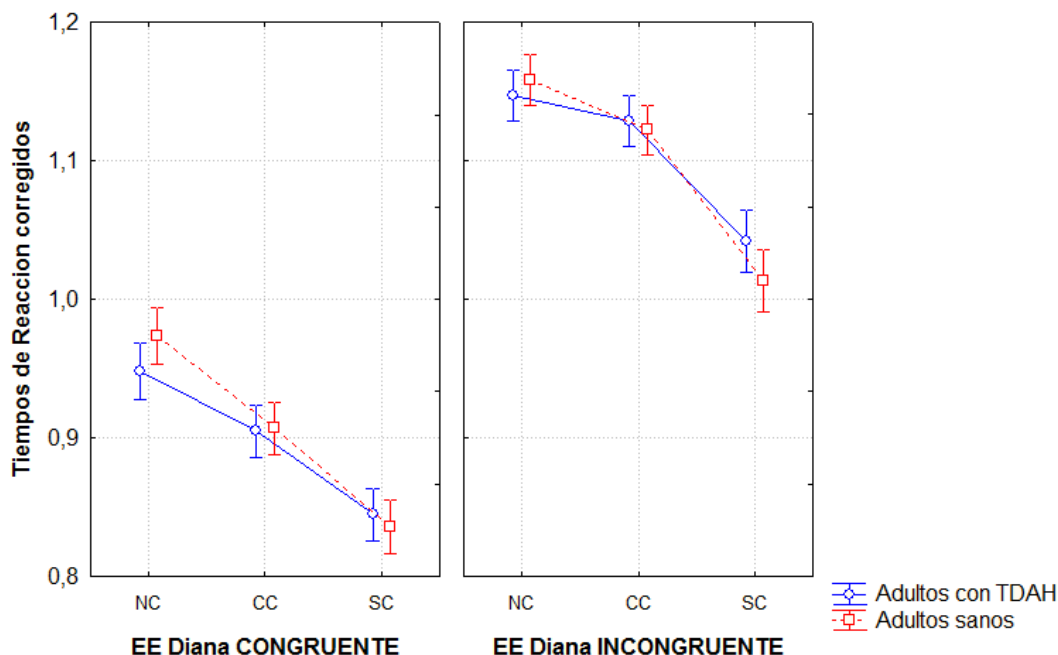


Figura 5.3: Tiempos de reacción medios con corrección aplicada según congruencia de la clave en ambos grupos (EE= Estímulo).

En cuanto a **los análisis post hoc** aplicados encontramos los siguientes resultados:

- 1) Los valores corregidos fueron **menores** en el grupo patológico comparado con los controles para ambas condiciones donde se da la **ausencia de clave** tanto en la modalidad congruente como la incongruente (NC-C y NC-I). Es decir, el grupo patológico mostró una mejor ejecución en esas condiciones donde no había clave (véase la figura 5.4). Dichas condiciones son más rápidas comparando internamente el grupo patológico y tras aplicar la corrección comentara previamente, aunque resulta importante señalar que **en términos absolutos dicho grupo sigue siendo más lento en sus tiempos de reacción en comparación con los controles sanos**.
- 2) Los tiempos de reacción corregidos fueron menores en el grupo control comparado con el grupo patológico para las condiciones de presencia de señal central incongruente (CC-I),

presencia de señal espacial congruente e incongruente (SC-C y SC-I). **Es decir, el grupo control fue más rápido en la ejecución en esas condiciones** (véase figura 5.4).

- 3) Finalmente, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos para la condición de presencia de señal central congruente (CC-C.)

Es decir, de forma general podemos afirmar que los sujetos pertenecientes al grupo patológico mostraron peores tiempos de reacción *corregidos* en **las condiciones de alerta y orientación** utilizando en paradigma ANT comparado con el grupo control, excepto en la condición CC-C donde no hubo diferencias.

Finalmente, en cuanto **ala precisión de la respuesta** (es decir el porcentaje de aciertos) se calculó para todas las condiciones y se promediaron por separado. Únicamente el factor de **congruencia** tuvo un efecto principal significativo [$F(1, 30) = 54.71$; $p < 0,001$], con valores significativamente más altos de precisión para claves de tipo congruentes ($p < 0,001$) en ambos grupos. No hubo diferencias significativas entre grupos (véase tabla 5.4 y figura 5.4).

	Condiciones del Paradigma ANT	Congruencia del Estímulo Diana (C=Congruente I=Incongruente)	Exactitud de la respuesta (%)	
			Media	Desviación Típica
Grupo control	Ausencia de clave	NC-C	98,96	2,01
		NC-I	94,14	3,33
	Presencia de clave central	CC-C	99,48	0,93
		CC-I	93,23	6,11
	Presencia de clave espacial	SC-C	99,61	1,13
		SC-I	93,88	4,59
Grupo patológico	Ausencia de clave	NC-C	97,79	3,36
		NC-I	90,36	9,06
	Presencia de clave central	CC-C	99,35	1,00
		CC-I	91,54	5,40
	Presencia de clave espacial	SC-C	99,22	1,29
		SC-I	94,14	4,04

Tabla 5.4:Datos de exactitud de la respuesta (%) para las diferentes condiciones de claves del paradigma ANT y la congruencia de los estímulos diana para ambos grupos estudiados.

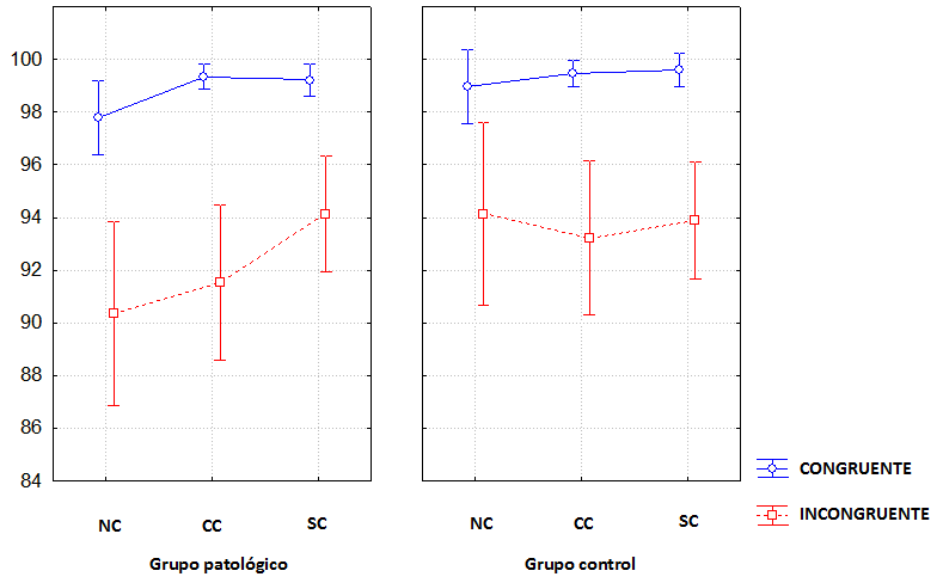


Figura 5.4: Porcentaje de aciertos para cada tipo de clave y estímulo objetivo en ambos grupos.

5.4. Análisis de la Variación Negativa Contingente

Tal y como se ha descrito anteriormente para este componente, se analizaron los valores de amplitud de 12 electrodos, concretamente fueron los electrodos F1, Fz, F2, FC1, FCz, FC2, C1, Cz, C2, CP1, CPz y CP2 (ver figura 4.4 del apartado de metodología). Los grupos control y patológico mostraron el valor máximo de amplitud para la Variación Negativa Contingente en los **electrodos Cz y FCz** respectivamente, para todas las condiciones de clave estudiadas con el paradigma ANT, mostrando diferencias topográficas para este componente entre los grupos. A continuación, la tabla 5.5 muestra todos los valores de amplitud promediados junto a la desviación típica para cada uno de los 12 electrodos estudiados diferenciando por el tipo de clave proporcionada en ambos grupos (NC, CC y SC).

Componente CNV Amplitud (μV)		Ausencia de Clave NC		Presencia de Clave CentralCC		Presencia de clave espacialSC	
		Media	Desviación Típica	Media	Desviación Típica	Media	Desviación Típica
Grupo Control	F1	-1,78	1,93	-2,42	1,89	-3,65	2,01
	Fz	-1,48	2,12	-2,33	1,79	-3,79	2,02
	F2	-1,47	1,55	-2,13	1,66	-3,38	2,03
	FC1	-1,62	1,83	-3,05	1,89	-4,75	2,16
	FCz	-2,96	3,61	-3,31	1,79	-5,09	2,33
	FC2	-1,55	1,51	-2,80	1,47	-4,34	2,09
	C1	-1,57	1,72	-3,27	2,12	-4,81	2,73
	Cz	-1,80	1,93	-3,59	2,29	-5,27	3,17

	C2	-1,55	1,73	-2,99	1,88	-4,57	2,53
	CP1	-1,38	1,86	-2,70	2,21	-3,96	2,79
	CPz	-1,44	1,88	-2,69	2,14	-4,04	2,72
	CP2	-0,97	1,98	-2,48	1,96	-4,18	2,41
Grupo Patológico	F1	-0,72	2,71	-1,06	2,55	-0,95	3,82
	Fz	-0,24	1,96	-0,85	2,43	-0,99	3,73
	F2	-0,74	2,96	-1,05	2,84	-0,90	3,82
	FC1	-0,53	1,91	-0,70	2,32	-0,91	3,31
	FCz	0,39	2,11	-0,79	2,62	-1,36	3,25
	FC2	-0,52	2,18	-0,84	2,64	-0,84	3,18
	C1	0,88	3,05	-0,07	2,30	-0,29	2,60
	Cz	0,40	2,12	-0,40	2,43	-0,72	2,66
	C2	0,88	2,70	-0,33	2,48	-0,45	2,32
	CP1	0,70	2,25	0,08	2,50	0,16	2,49
	CPz	0,69	2,38	-0,06	2,79	-0,19	2,59
	CP2	1,13	1,71	-0,18	2,47	-0,09	2,42

Tabla 5.5: Valores de amplitud para el componente CNV en los doce electrodos seleccionados para ambos grupos para todas las condiciones de clave del paradigma ANT analizadas.

Tras la realización de una ANOVA de medidas repetidas con las amplitudes de los 12 electrodos seleccionados de la CNV para ambos grupos, se encontraron los siguientes resultados posthoc para las diferentes condiciones de clave del paradigma ANT estudiadas:

- Para la **ausencia de clave** (NC) encontramos un efecto de grupo ($F_{1, 30} = 11.3$; $p=0.002$) estadísticamente significativo (Grupo control: $-1.63 \mu V \pm 1.97$; Grupo TDAH adulto: $-0.19 \mu V \pm 2.34$).
- Para la **presencia de clave central** (CC) encontramos un efecto de grupo ($F_{1, 30} = 9.6$; $p=0.004$) estadísticamente significativo (Grupo control: $-2.81 \mu V \pm 0.44$; Grupo TDAH adulto: $-0.52 \mu V \pm 0.41$).
- Para la **presencia de clave espacial** (SC) encontramos un efecto de grupo ($F_{1, 30} = 17.08$; $p<0.001$) (Grupo control: $-4.32 \mu V \pm 0.6$; Grupo TDAH adulto: $-0.63 \mu V \pm 0.45$).

Finalmente pasamos a presentar gráficamente con la figura 5.5 los valores medios de la amplitud del componente CNV para ambos grupos en las diferentes condiciones de clave del paradigma ANT. Por otra parte, tras los resultados estadísticos encontrados, si representamos de forma gráfica los valores de amplitud máxima en el electrodo Cz en ambos grupos para todas las condiciones del paradigma ANT analizadas, se observan dichos efectos de forma gráfica.

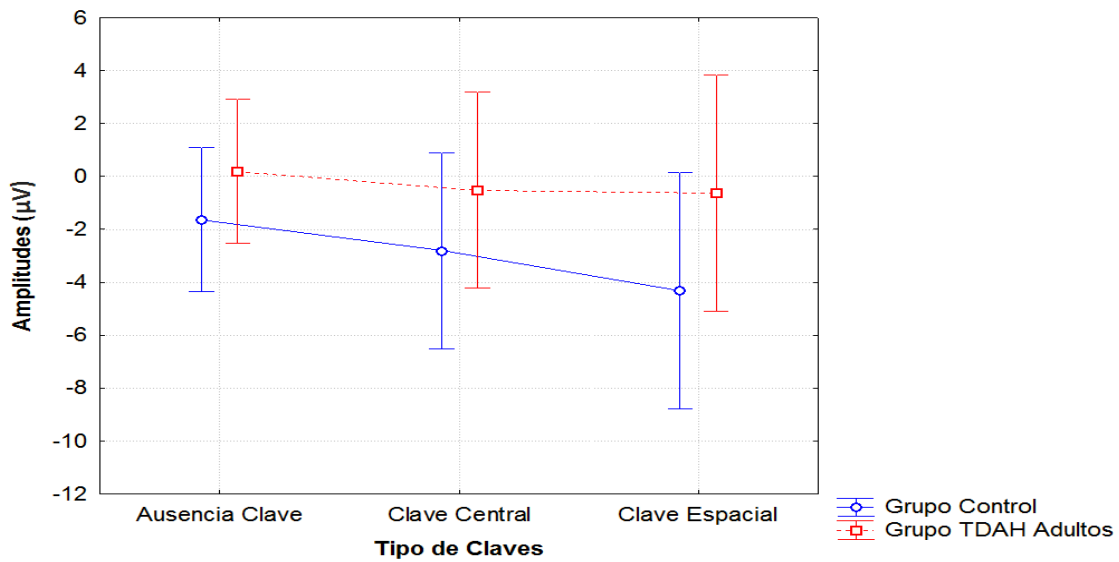
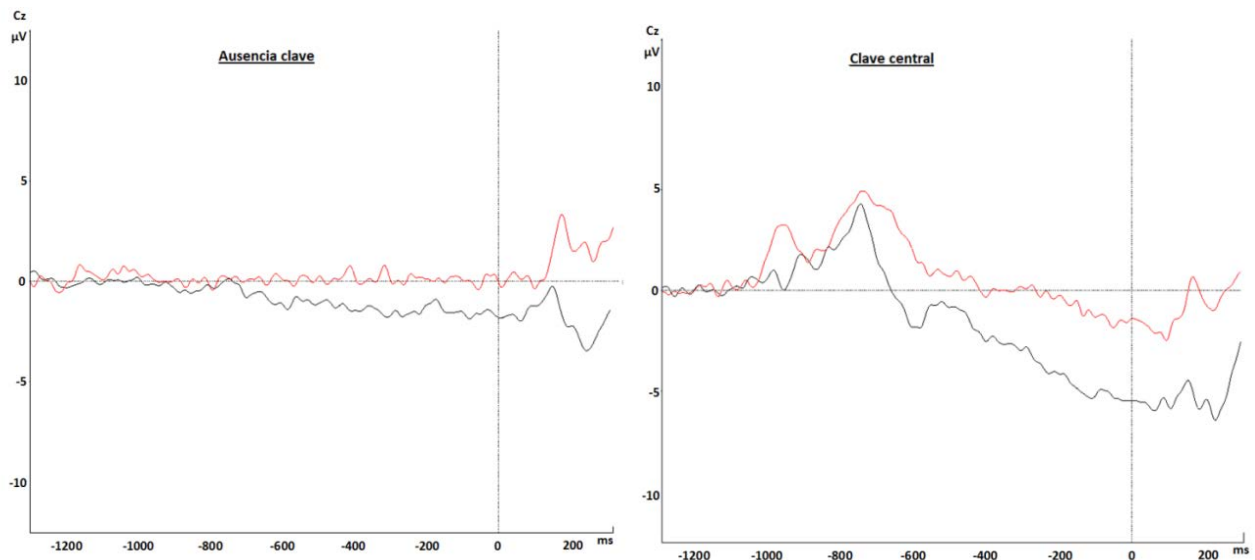


Figura 5.5: Valores de amplitud media (μV) del componente CNV en ambos grupos para todas las condiciones de clave del paradigma ANT analizadas (Rojo: grupo TDAH /Azul: grupo Control). Ver tabla 9.5 para los valores específicos.

Tal y como se ha mostrado en el análisis estadístico previamente realizado entre grupos, podemos afirmar que el grupo de TDAH (línea roja en figura 5.6)mostró menoresvalores de amplitud para la CNV y para todos los tipos de clave presentadas en el paradigma.



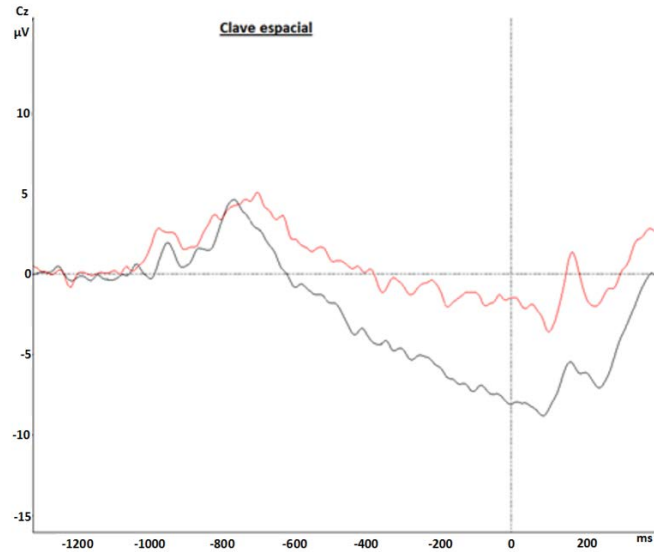


Figura 5.6: Valores de amplitud máxima (μV) en electrodo Cz en ambos grupos para todas las condiciones del paradigma ANT analizadas (En color Rojo: grupo TDAH /En color Negro: grupo Control).

Por otra parte, tras la realización de un **análisis posthoc con la corrección de Bonferroni a nivel intragrupo** para cada uno de los grupos, y para las tres condiciones de clave del paradigma estudiadas, encontramos los siguientes resultados (Ver tabla 5.6):

- ✓ Para el **grupo control** existen diferencias significativas intragrupo en los valores de amplitud de la CNV entre las condiciones NC y SC ($p < 0.001$)
- ✓ Para el **grupo TDAH** no existen diferencias significativas intragrupo en los valores de amplitud de la CNV entre las diferentes condiciones de clave ($p < 0.001$).
- ✓ Existen diferencias significativas ($p < 0.001$) entre los valores de amplitud de la CNV en la condición SC entre el grupo control y TDAH.

		Grupo Control	Grupo Control	Grupo Control	Grupo TDAH	Grupo TDAH	Grupo TDAH
		NC	CC	SC	NC	CC	SC
Grupo Control	NC		0,325003	0,000021	1,000000		
Grupo Control	CC	0,325003		0,058414		0,597192	
Grupo Control	SC	0,000021	0,058414				0,024452
Grupo TDAH	NC	1,000000				1,000000	1,000000
Grupo TDAH	CC		0,597192		1,000000		1,000000
Grupo TDAH	SC			0,024452	1,000000	1,000000	

Tabla 5.6: Valores de P al realizar las comparaciones intra e intergrupo utilizando Bonferroni para todas las condiciones del paradigma ANT analizadas para la CNV. Para las casillas en blanco se han quitado los valores ya que dichas comparaciones no tienen sentido.

De igual forma, cabe señalar que se evidenciaron algunas diferencias en la distribución topográfica de la CNV ($F_{12, 360} = 1.78$; $p = 0.05$) con un efecto marginal al ser igual a 0.05 (véase figura 5.7 y 5.8 a continuación).

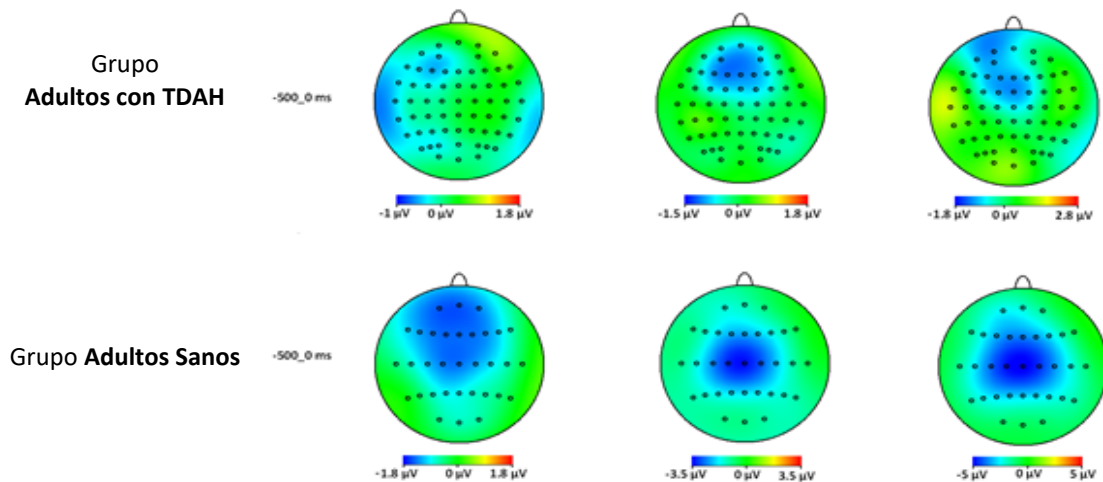


Figura 5.7: Distribuciones topográficas de la CNV a los 500 ms en ambos grupos estudiados.

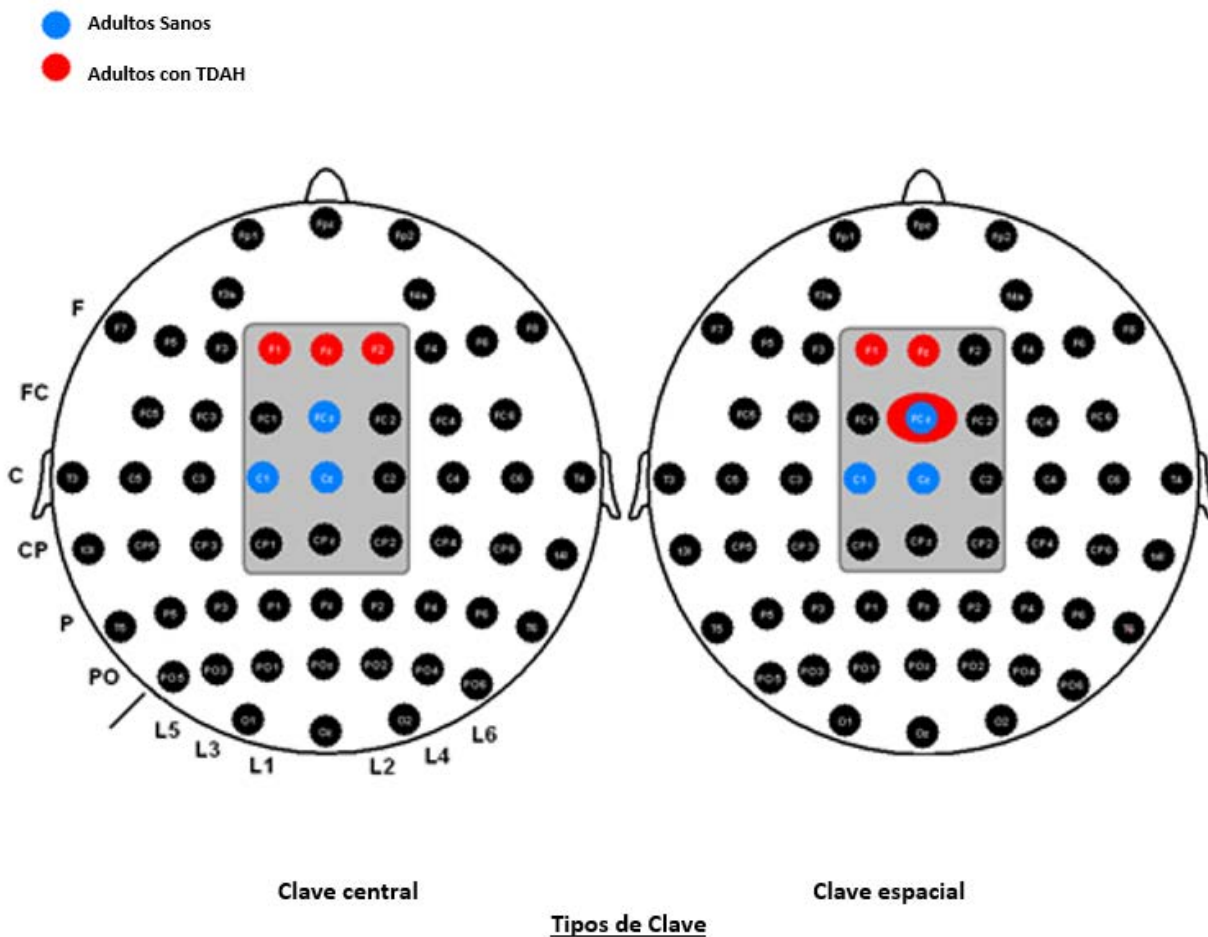


Figura 5.8: Comparación de diferencia topográficas intragrupo entre las condiciones SC y CC para los electrodos en el componente CNV en ambos grupos. En grisclaro los electrodos analizados para la CNV, en rojo los electrodos que mostraron la máxima amplitud para el grupo TDAH y en azul, los electrodos que mostraron la máxima amplitud para el grupo control.

Finalmente resulta importante realizar un **análisis de la T con comparación a constante cero** para la condición de ausencia de señal (NC) dado que clásicamente se considera que la condición es neutra, cuando podría existir un cierto grado de activación significativa si lo comparáramos con un hipotético nivel cero de activación en ambos grupos.

En este caso se establecieron diez tramos de 100ms con los valores de los 12 electrodos seleccionados para la CNV para cada uno de los sujetos en ambos grupos. A continuación, en la tabla 5.7 presentamos los valores de la amplitud media y desviación típica para cada electrodo para cada uno de los tramos estudiados en el intervalo (-1000-0 ms).

		Tramo 1 (-1000/-900ms)		Tramo 2 (-900/-800ms)		Tramo 3 (-800/-700ms)		Tramo 4 (-700/-600ms)		Tramo 5 (-600/-500ms)		Tramo 6 (-500/-400ms)		Tramo 7 (-400/-300ms)		Tramo 8 (-300/-200ms)		Tramo 9 (-200/-100 ms)		Tramo 10 (-100/0ms)	
		Med	Desv	Med	Desv	Med	Desv	Med	Desv	Med	Desv	Med	Desv	Med	Desv	Med	Desv	Med	Desv	Med	Desv
Grupo Control	F1	-0,24	1,02	-0,70	1,20	-0,68	1,00	-1,08	1,13	-1,37	1,48	-1,43	1,65	-1,47	2,08	-1,87	2,07	-1,91	2,11	-2,21	2,13
	Fz	-0,17	0,95	-0,57	1,26	-0,55	1,19	-0,91	1,31	-1,07	1,50	-1,13	1,73	-1,25	2,13	-1,61	2,17	-1,58	2,42	-1,82	2,50
	F2	-0,20	0,75	-0,57	1,09	-0,62	1,08	-0,96	1,10	-1,10	1,14	-1,13	1,38	-1,25	1,67	-1,59	1,61	-1,59	1,72	-1,81	1,78
	FC1	-0,20	0,99	-0,68	1,26	-0,61	1,21	-1,03	1,16	-1,28	1,37	-1,31	1,50	-1,38	1,91	-1,75	2,00	-1,69	2,03	-1,95	2,11
	FCz	-0,67	1,90	-1,28	2,29	-1,45	2,45	-1,94	2,75	-2,28	2,95	-2,42	2,83	-2,71	3,68	-3,06	3,73	-3,07	3,73	-3,53	4,37
	FC2	-0,24	0,87	-0,64	1,27	-0,66	1,21	-0,96	1,17	-1,12	1,11	-1,23	1,34	-1,29	1,67	-1,67	1,55	-1,68	1,69	-1,90	1,79
	C1	-0,20	0,99	-0,61	1,22	-0,47	1,29	-0,88	1,10	-1,22	1,23	-1,39	1,42	-1,40	1,82	-1,74	1,84	-1,60	1,89	-1,70	2,12
	Cz	-0,25	1,08	-0,72	1,36	-0,62	1,42	-1,04	1,30	-1,32	1,40	-1,59	1,60	-1,63	2,06	-1,93	1,98	-1,85	2,10	-2,01	2,35
	C2	-0,24	0,97	-0,68	1,33	-0,63	1,36	-0,92	1,28	-1,11	1,35	-1,31	1,51	-1,35	1,83	-1,67	1,77	-1,63	1,90	-1,79	2,06
	CP1	-0,18	0,90	-0,58	1,14	-0,43	1,41	-0,80	1,26	-1,12	1,30	-1,30	1,59	-1,30	1,86	-1,54	1,95	-1,36	2,02	-1,39	2,36
	CPz	-0,17	0,99	-0,59	1,28	-0,49	1,52	-0,84	1,41	-1,03	1,48	-1,29	1,67	-1,31	1,91	-1,58	1,95	-1,45	2,05	-1,58	2,33
	CP2	-0,11	0,94	-0,45	1,25	-0,33	1,44	-0,52	1,34	-0,71	1,41	-0,89	1,66	-0,91	1,93	-1,10	2,06	-0,97	2,24	-0,98	2,48
Grupo TDAH	F1	-0,47	1,13	-0,46	1,50	-0,38	1,59	-0,53	1,76	-0,58	1,93	-0,69	2,09	-0,78	2,54	-0,75	2,85	-0,73	3,05	-0,77	3,20
	Fz	-0,31	1,04	-0,29	1,29	-0,13	1,09	-0,12	1,37	-0,06	1,38	-0,08	1,52	-0,30	1,82	-0,23	1,80	-0,18	2,29	-0,40	2,65
	F2	-0,33	1,24	-0,32	1,41	-0,29	1,79	-0,36	2,17	-0,40	2,55	-0,44	2,65	-0,74	2,91	-0,77	3,22	-0,77	3,11	-1,02	3,10
	FC1	-0,20	0,91	-0,18	1,08	-0,32	1,18	-0,38	1,44	-0,47	1,54	-0,34	1,66	-0,49	1,76	-0,56	1,89	-0,55	2,09	-0,72	2,29
	FCz	0,03	0,92	0,22	1,10	0,23	1,17	0,28	1,49	0,32	1,66	0,49	1,85	0,36	1,92	0,37	2,07	0,46	2,28	0,27	2,53
	FC2	-0,07	1,14	-0,04	1,37	-0,18	1,36	-0,21	1,69	-0,31	1,79	-0,26	1,89	-0,41	2,01	-0,54	2,19	-0,55	2,36	-0,85	2,58
	C1	0,34	1,12	0,55	1,41	0,56	1,73	0,63	2,03	0,65	2,35	0,89	2,64	0,87	2,64	0,80	2,92	0,93	3,51	0,89	3,65
	Cz	0,16	0,83	0,32	1,02	0,27	1,19	0,35	1,49	0,29	1,68	0,56	1,79	0,48	1,91	0,33	2,18	0,41	2,34	0,24	2,51
	C2	0,37	1,08	0,51	1,38	0,48	1,50	0,60	1,90	0,62	2,20	0,88	2,36	0,93	2,60	0,86	2,86	0,92	2,78	0,79	2,99
	CP1	0,32	0,82	0,57	1,02	0,44	1,29	0,51	1,61	0,53	1,96	0,71	2,06	0,82	2,27	0,66	2,38	0,69	2,29	0,65	2,38
	CPz	0,25	1,00	0,38	1,30	0,28	1,43	0,42	1,73	0,42	2,07	0,69	2,15	0,82	2,31	0,65	2,50	0,67	2,50	0,63	2,53
	CP2	0,43	0,90	0,56	1,21	0,54	1,18	0,73	1,23	0,75	1,46	1,02	1,53	1,21	1,74	1,07	1,88	1,16	1,75	1,19	1,80

Tabla 5.7: Valores de amplitud media y desviación típica para cada electrodo, para cada uno de los tramos estudiados en el intervalo (-1000-0 ms) para las condiciones de ausencia de señal en el CNV.

Finalmente, al realizarun **análisis de la T con comparación a constante cero** para las condiciones de ausencia de señal (NC) en los diez tramos de la CNV, se halló que algunos electrodos en áreas fronto-centrales (tabla 5.8) dieron resultados estadísticamente significativos ($p < 0.001$) para algunos de los tramos estudiados desde -1000ms hasta la aparición del estímulo objetivo(0 ms) (véase figura 9.9 para más detalles sobre la localización de dichos electrodos y los tramos específicos).

	Electrodo	Media (-1000/-900ms)	Media (-900/-800ms)	Media (-800/-700ms)	Media (-700/-600ms)	Media (-600/-500ms)	Media (-500/-400ms)	Media (-400/-300ms)	Media (-300/-200ms)	Media (-200/-100ms)	Media (-100/0ms)
Grupo Control	F1	NS	-0,70	-0,68	-1,08	-1,37	-1,43	-1,47	-1,87	-1,91	-2,21
	Fz	NS	NS	NS	-0,91	-1,07	-1,13	-1,25	-1,61	-1,58	-1,82
	F2	NS	NS	-0,62	-0,96	-1,10	-1,13	-1,25	-1,59	-1,59	-1,81
	FC1	NS	-0,68	NS	-1,03	-1,28	-1,31	-1,38	-1,75	-1,69	-1,95
	FCz	NS	-1,28	-1,45	-1,94	-2,28	-2,42	-2,71	-3,06	-3,07	-3,53
	FC2	NS	NS	-0,66	-0,96	-1,12	-1,23	-1,29	-1,67	-1,68	-1,90
	C1	NS	NS	NS	-0,88	-1,22	-1,39	-1,40	-1,74	-1,60	-1,70
	Cz	NS	NS	NS	-1,04	-1,32	-1,59	-1,63	-1,93	-1,85	-2,01
	C2	NS	NS	NS	-0,92	-1,11	-1,31	-1,35	-1,67	-1,63	-1,79
	CP1	NS	NS	NS	-0,80	-1,12	-1,30	-1,30	-1,54	-1,36	-1,39
	CPz	NS	NS	NS	-0,84	-1,03	-1,29	-1,31	-1,58	-1,45	-1,58
	CP2	NS	NS	NS	NS	NS	-0,89	NS	-1,10	NS	NS
Grupo TDAH	F1	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	Fz	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	F2	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	FC1	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	FCz	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	FC2	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	C1	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	Cz	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	C2	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	CP1	NS	0,57	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	CPz	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	CP2	NS	NS	NS	0,73	NS	1,02	1,21	1,07	1,16	1,19

Tabla 5.8: Valores de amplitud de la CNV estadísticamente significativos para las condiciones de ausencia de señal (NC). Los paréntesis expresan intervalos temporales en milisegundos. Teniendo en cuenta que el número de comparaciones fue el número de electrodos (12) por el número de intervalos (10), el nivel de significación tras la corrección de Bonferroni se estableció en $p=0.0001$. Se muestran únicamente los valores de amplitud para los electrodos con valores estadísticamente significativos ($p < 0.0001$) (Abreviaciones: NS= No estadísticamente significativo).

Además, para la modulación del componente CNV para las condiciones de **ausencia de señal**, se muestran los electrodos que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre amplitudes promediadas y el valor cero (análisis de la T con comparación a constante cero) para cada uno de los 10 intervalos de 100ms hasta la aparición del estímulo objetivo (en rojo en la figura 5.9).

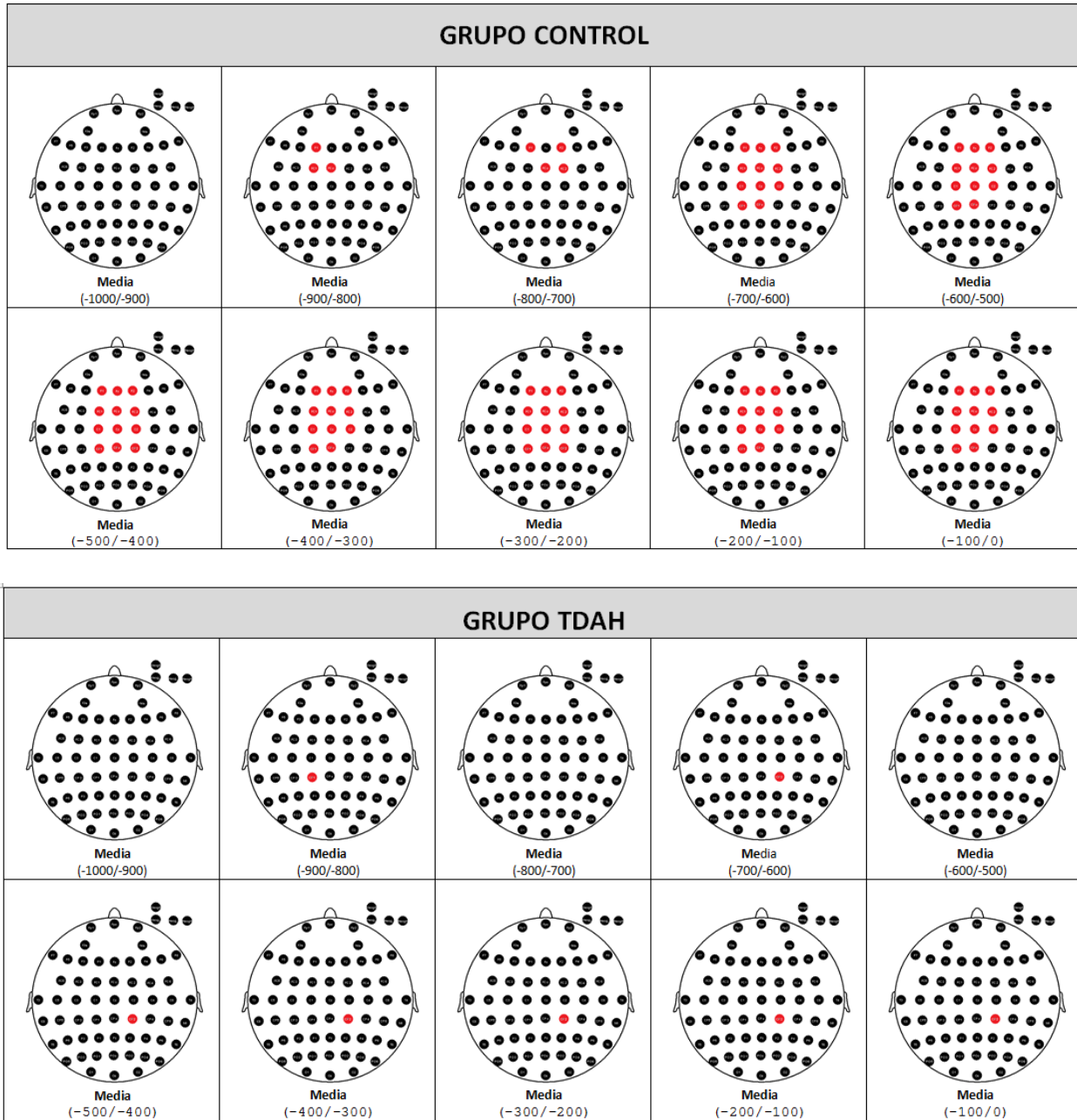


Figura 5.9: Modulación del componente CNV para las condiciones de ausencia de señal y electrodos que mostraron diferencias estadísticamente significativas (en rojo) entre amplitudes promediadas y el valor cero (análisis de la T con comparación a constante cero) para cada uno de los 10 intervalos de 100ms hasta la aparición del estímulo objetivo.

5.5. Análisis del componente P1

Ambos grupos mostraron el valor máximo de amplitud para los componentes P1 y N1 **en siguientes cuatro electrodos: P5, P3, P4 y P6** (ver figura 4.4 del apartado de metodología empleada), para todas las condiciones estudiadas.

A continuación, presentamos la tabla 5.9 que resume todos los valores de amplitud y latencia para el componente P1 en ambos grupos para todas las condiciones estudiadas con el paradigma ANT.

Componente P1			NC-C (Media±DT)	NC-I (Media±DT)	CC-C (Media±DT)	CC-I (Media±DT)	SC-C (Media±DT)	SC-I (Media±DT)
Grupo Control	Latencia (ms)		110,5 ± 17,7	109,4 ± 26,1	110,6 ± 16,5	110,4 ± 18,9	110,9 ± 13,3	108,4 ± 13,6
	Amplitud (µV)	P5	1,78 ± 2,85	2,18 ± 3,33	2,27 ± 1,76	0,87 ± 3,12	1,94 ± 2,98	2,45 ± 2,93
		P3	1,94 ± 3,34	2,88 ± 4,58	0,03 ± 4,39	-0,52 ± 4,80	-0,03 ± 4,66	0,83 ± 3,14
		P4	1,60 ± 1,58	2,35 ± 2,69	1,53 ± 1,88	1,23 ± 1,68	2,14 ± 1,86	2,54 ± 2,96
		P6	1,81 ± 2,36	1,82 ± 2,59	1,88 ± 2,10	1,07 ± 1,96	2,78 ± 2,32	2,49 ± 2,87
Grupo TDAH	Latencia (ms)		104,6 ± 6,6	108,9 ± 8,6	105,5 ± 8,4	106,7 ± 8,3	108,9 ± 7,9	106,8 ± 8,8
	Amplitud (µV)	P5	0.75±1.4	1.00±1.7	1.22±1.6	1.39±1.7	1.67±1.9	1.43±2.0
		P3	0.40±1.0	0.92±1.1	0.46±1.4	0.74±1.2	0.95±1.8	0.29±1.6
		P4	1.23±1.0	1.88±1.3	1.54±1.7	1.38±1.2	2.30±1.7	1.56±1.5
		P6	1.95±1.2	2.46±1.4	2.66±1.9	2.51±1.4	3.91±2.3	3.23±1.0

Tabla 5.9: Valores de amplitud y latencia para el componente P1 en ambos grupos para todas las condiciones del paradigma ANT analizadas (DT: desviación típica).

A continuación, presentamos los valores de las diferencias de amplitud globales, teniendo en cuenta todas las condiciones del paradigma en su conjunto para el componente P1 en ambos grupos (ver figura 5.10).

Al analizar la gráfica se puede observar como no hay diferencias entre los grupos en P1, pero por el contrario sí hay diferencias en la amplitud en el caso del componente N1 que será presentado en el siguiente apartado de este trabajo.

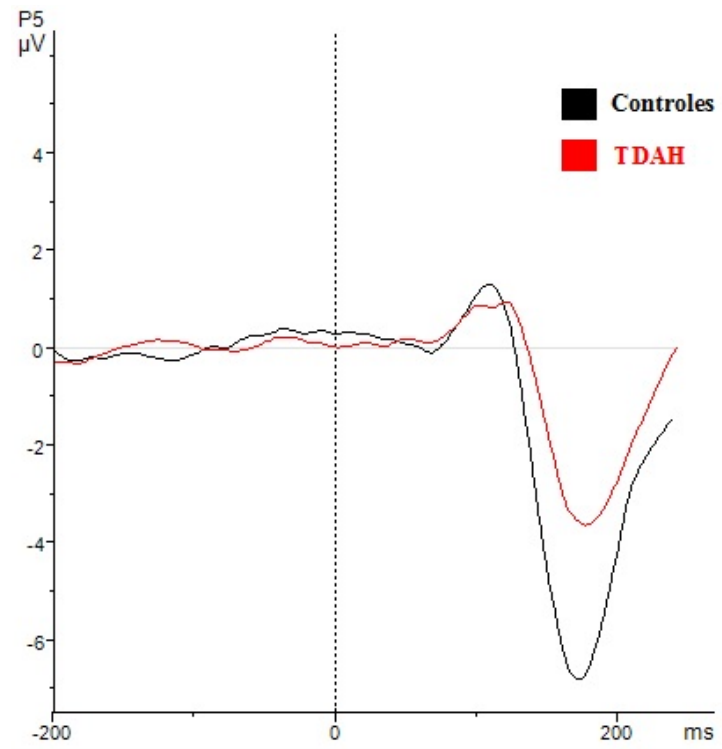


Figura 5.10: Diferencias de amplitud globales, teniendo en cuenta todas las condiciones del paradigma en su conjunto para el componente P1y N1 en ambos grupos medido en P5.

Tras la realización de una ANOVA de medidas repetidas, no se evidenciaron efectos significativos en la **amplitud** del componente P1entre ambos grupos ($F(1, 30) = 0.045$; $p=0.83$) (véase figura5.11).

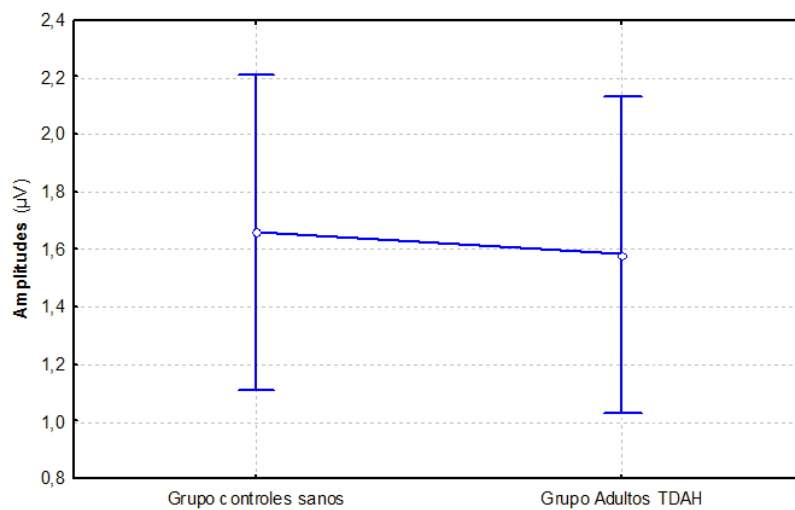


Figura 5.11: Valores de amplitud para el componente P1 en ambos grupos.

De igual forma, no se evidenciaron efectos significativos en la amplitud del componente P1 en la **interacción de los factores clave por grupo** ($F(2, 60) = 1.9035$; $p=0.16$), (véase figura 5.12).

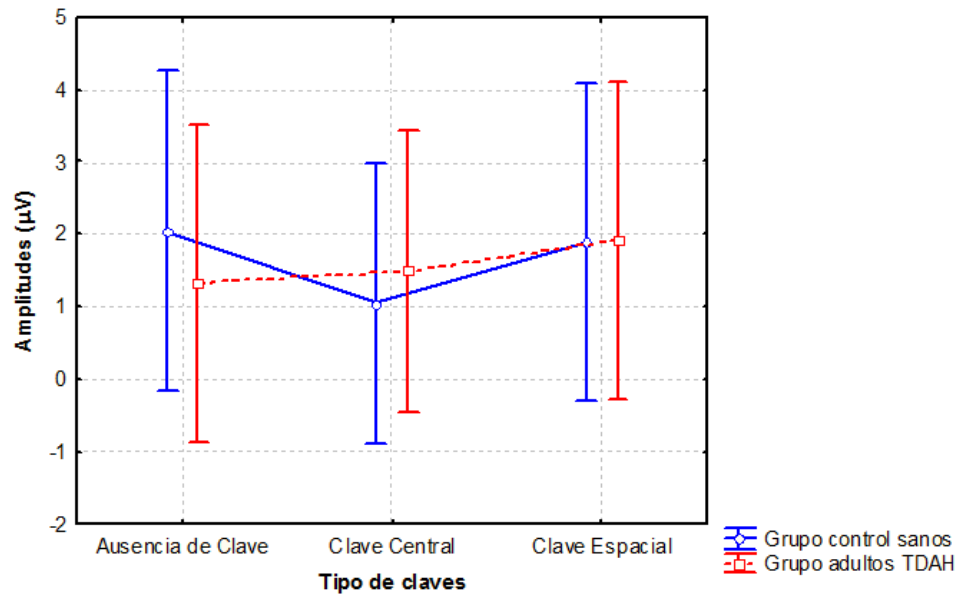


Figura 5.12: Valores de amplitud para el componente P1 en la interacción de los factores clave por grupo.

De igual forma, no se evidenciaron efectos significativos en la amplitud del componente P1 en la **interacción de los factores congruencia de los estímulos diana por grupos** ($F(1, 30) = 0.02$; $p=0.89$) (véase figura 5.13).

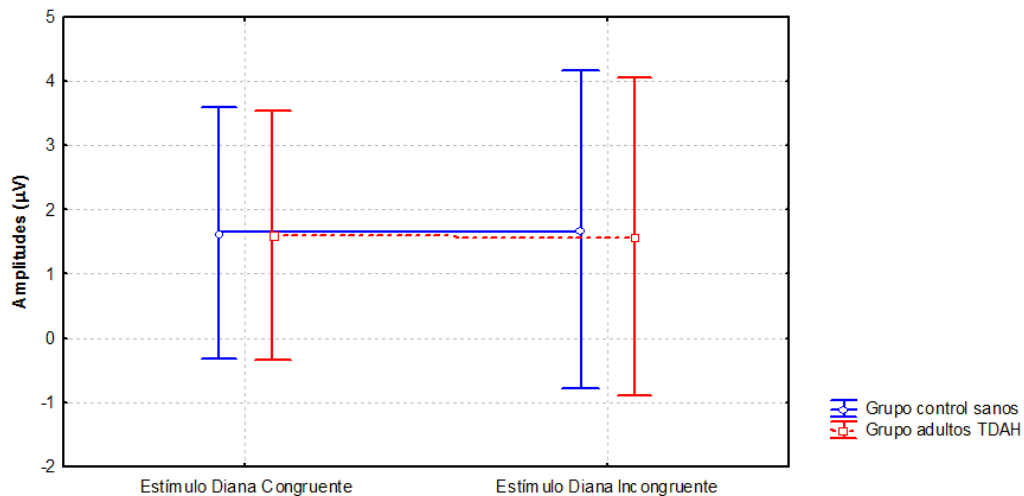


Figura 5.13: Valores de amplitud para el componente P1 en la interacción de los factores de la congruencia de los estímulos diana y los grupos.

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la **interacción entre el factor *tipo de clave por congruencia de estímulo* diana por los grupos** ($F(2, 60) = 1.92$; $p=0.15$) (véase figura 5.14).

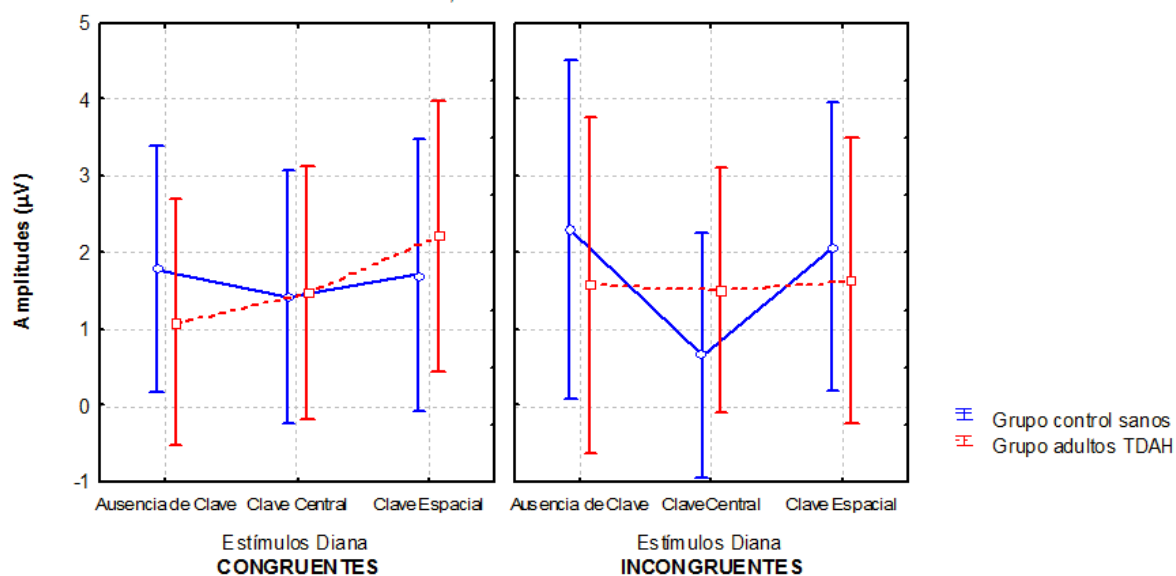


Figura 5.14: Valores de amplitud para el componente P1 en la interacción de los factores tipo de clave por congruencia de estímulo diana y los grupos.

Finalmente, con respecto a la amplitud, señalar que tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas del componente P1 en la interacción entre el factor ***tipo de clave por congruencia de estímulo diana por lateralidad*** y los grupos ($F(2, 60) = 1.02$; $p=0.41$) (véase figura 5.15).

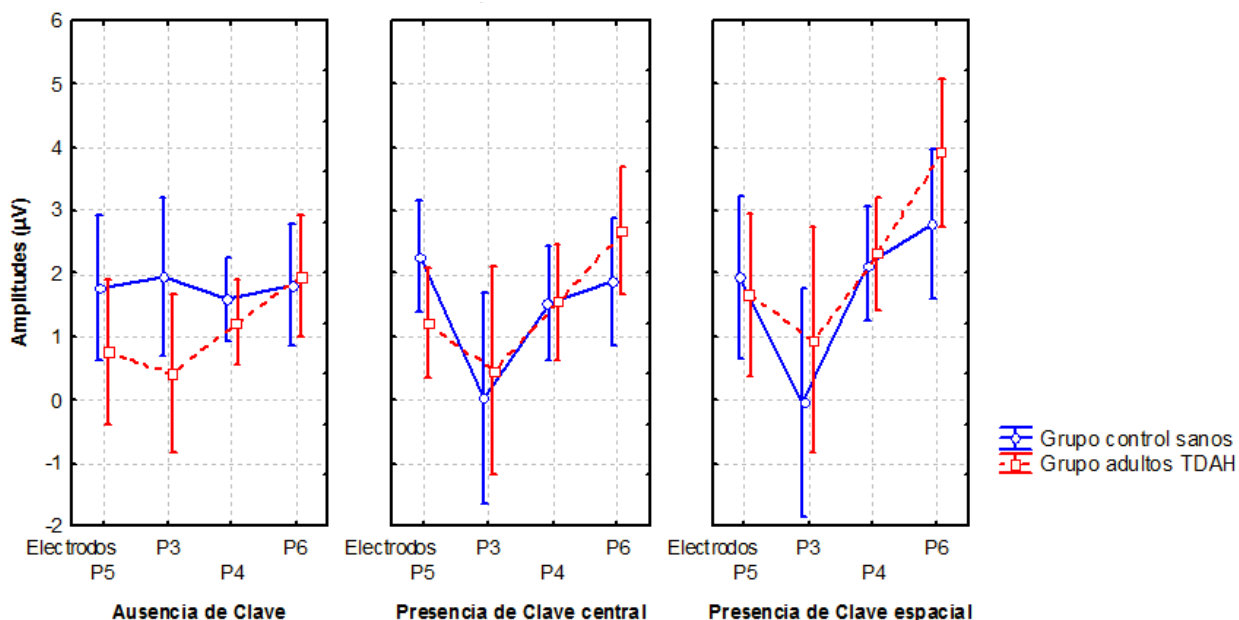


Figura 5.15: Valores de amplitud para el componente P1 según el tipo de clave y la lateralidad para ambos grupos para los estímulos diana congruentes.

El análisis Post hoc realizado para el componente P1 (efecto intragrupos), mostró que no hubo diferencias entre condiciones de tipo de clave y congruencia de estímulos diana en ninguno de los grupos. Tan sólo existe una excepción para la condición presencia de clave central incongruente (CC-I), donde en el grupo control hubo una reducción de la amplitud del componente P1 en el electrodo P5 ($p=0.03$), dicho hecho no se observó en el grupo patológico compuesto por adultos con TDAH no medicados.

Por otra parte, con respecto a la latencia para el componente P1, señalar que tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la interacción entre el factor *tipo de clave por congruencia de estímulo diana* y por los grupos ($F(2, 60) = 0.31$; $p=0.73$) (véase figura 5.16).

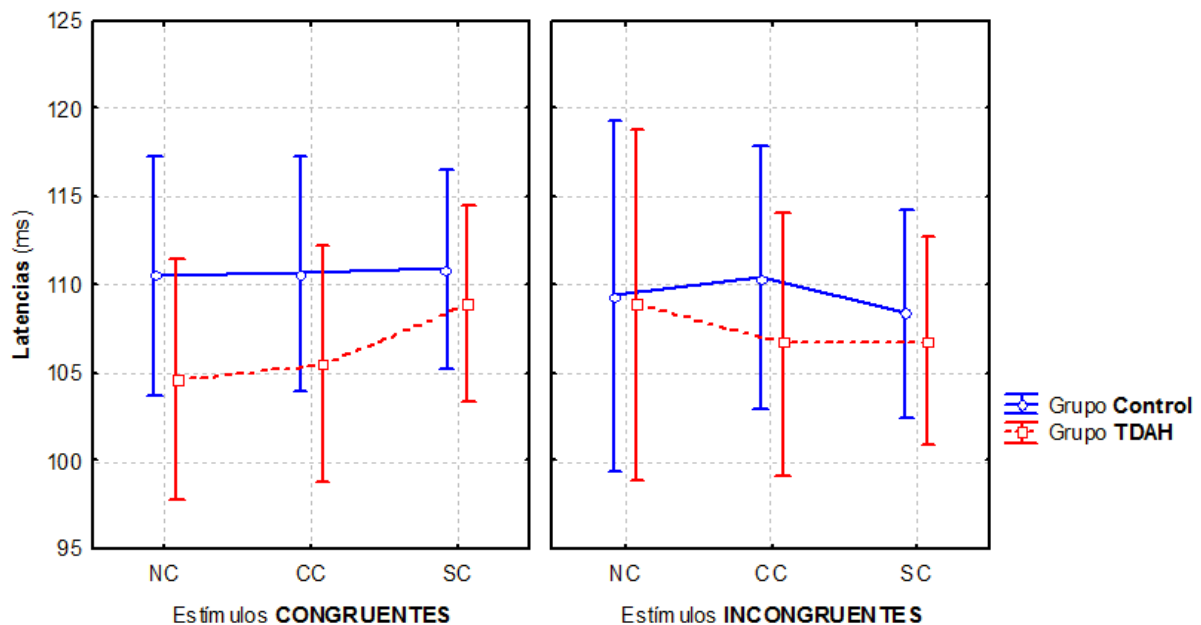


Figura 5.16: Valores de latencia para el componente P1 según el tipo de clave y la congruencia de los estímulos diana para ambos grupos.

5.6. Análisis del componente N1

Tal y como comentado anteriormente para el componente P1, ambos grupos mostraron el valor máximo de amplitud para el componente N1 **en los electrodos P5, P3, P4 y P6** (ver figura 4.4 del apartado de metodología empleada) para todas las condiciones del paradigma ANT estudiadas.

A continuación, presentamos la tabla 5.10 que resume todos los valores de amplitud y latencia para el componente N1 en ambos grupos para todas las condiciones estudiadas con el ANT.

Componente N1			NC-C (Media±DT)	NC-I (Media±DT)	CC-C (Media±DT)	CC-I (Media±DT)	SC-C (Media±DT)	SC-I (Media±DT)
Grupo Control	Latencia (ms)		181,1 ± 16,3	181,5 ± 17,0	175,6 ± 12,9	176,1 ± 14,9	163,0 ± 14,2	167,6 ± 14,9
	Amplitud (µV)	P5	-8,83 ± 4,72	-7,54 ± 3,31	-9,14 ± 3,86	-8,85 ± 3,30	-8,77 ± 4,31	-6,65 ± 3,21
		P3	-7,13 ± 4,91	-7,26 ± 7,75	-11,06 ± 14,86	-9,81 ± 10,51	-9,68 ± 15,26	-7,02 ± 9,48
		P4	-5,64 ± 3,97	-4,77 ± 4,19	-6,98 ± 3,43	-6,85 ± 3,40	-5,65 ± 3,38	-4,10 ± 3,79
		P6	-6,72 ± 3,56	-6,32 ± 3,62	-8,09 ± 3,59	-8,05 ± 3,48	-7,30 ± 3,56	-6,10 ± 2,51
Grupo Patológico	Latencia (ms)		170,6 ± 14,7	172,96 ± 14,6	172,96 ± 14,8	172,96 ± 17,1	168,3 ± 14,5	170,4 ± 13,5
	Amplitud (µV)	P5	-4,28 ± 2,09	-3,69 ± 2,55	-4,15 ± 3,47	-3,80 ± 3,16	-4,66 ± 3,17	-4,89 ± 3,03
		P3	-1,87 ± 1,42	-1,11 ± 1,90	-2,01 ± 2,83	-1,74 ± 2,63	-2,38 ± 2,75	-2,45 ± 2,42
		P4	-0,88 ± 2,61	-0,06 ± 3,17	-0,84 ± 3,74	-1,03 ± 3,55	-1,25 ± 3,55	-1,28 ± 2,91
		P6	-3,10 ± 2,29	-2,15 ± 2,71	-2,74 ± 3,44	-3,00 ± 3,26	-3,23 ± 3,32	-3,63 ± 2,91

Tabla 5.10: Valores de amplitud y latencia para el componente N1 en ambos grupos para todas las condiciones del paradigma ANT analizadas (DT: desviación típica).

A continuación, presentamos los valores de las diferencias de amplitud globales, teniendo en cuenta todas las condiciones del paradigma en su conjunto para el componente N1 en ambos grupos (véase figuras 5.17, 5.18 y 5.19).

Al analizar la gráfica se puede observar como no hay diferencias entre los grupos en P1, pero por el contrario sí hay diferencias en la amplitud en el caso del componente N1.

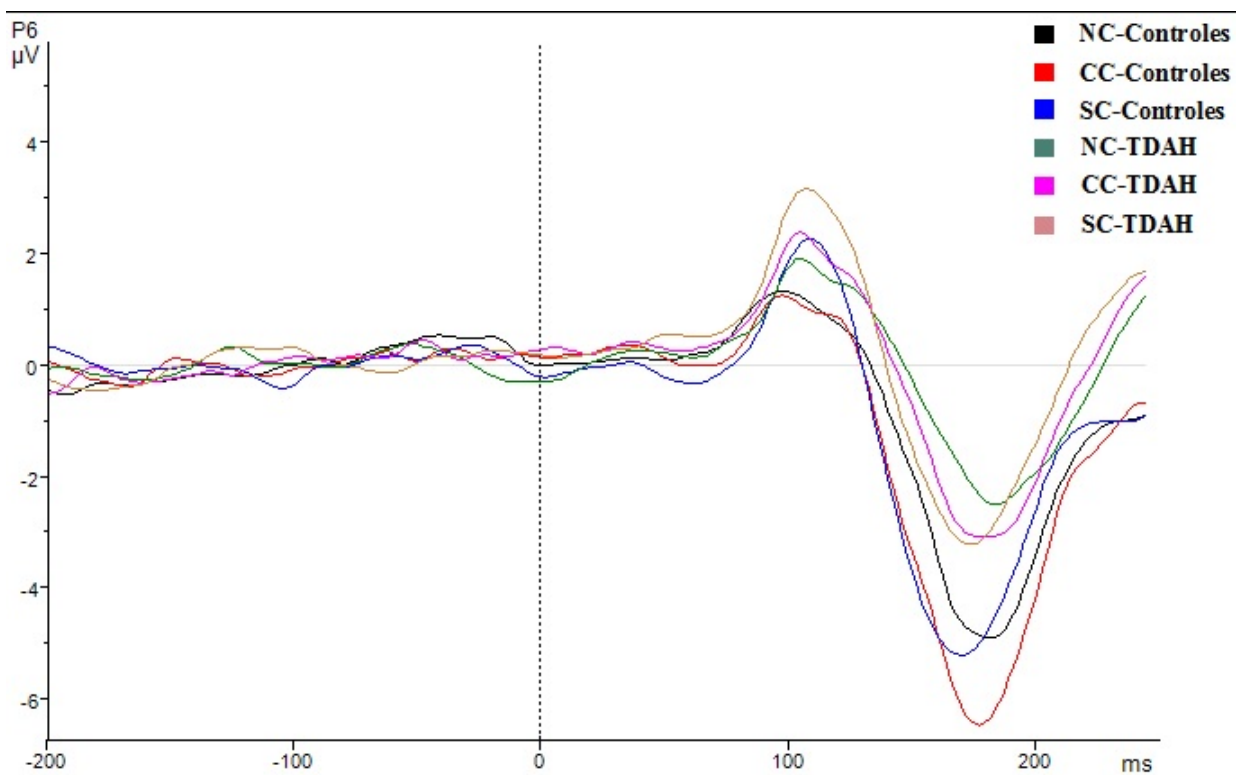


Figura 5.17: Diferencias de amplitud para el componente N1 para ambos grupos teniendo en cuenta las tres condiciones del paradigma ANT medido en el electrodo P6.

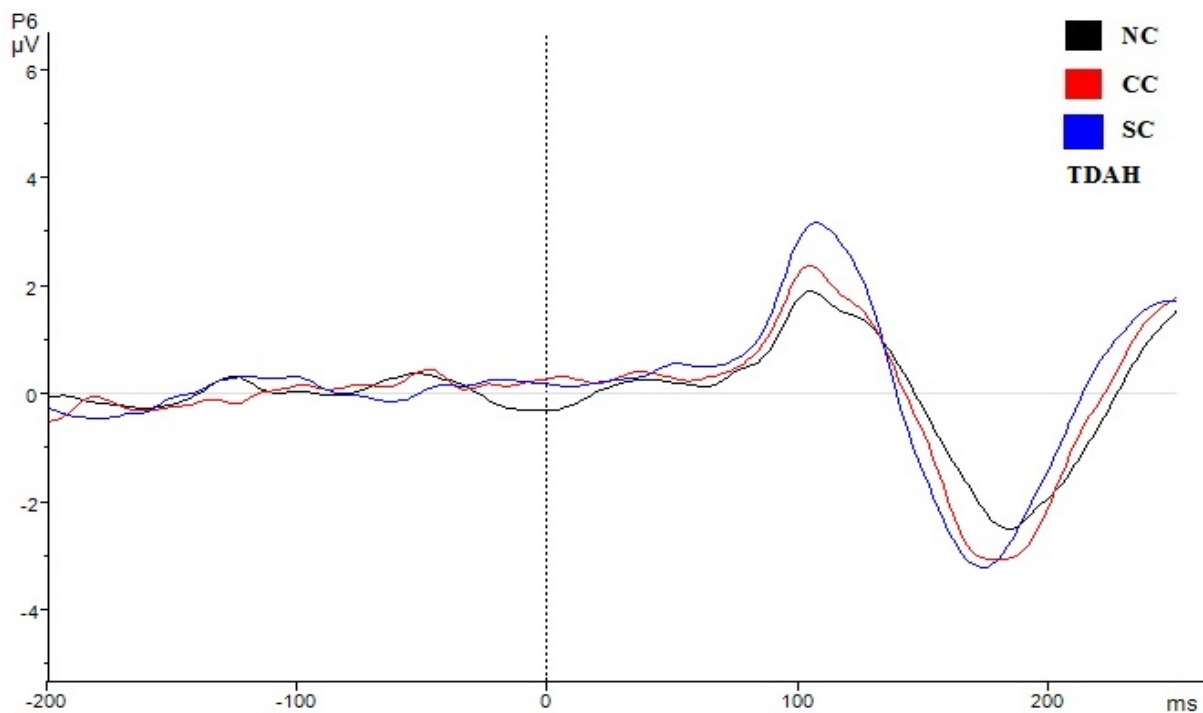


Figura 5.18: Diferencias de amplitud para el componente N1 para el grupo TDAH teniendo en cuenta las tres condiciones del paradigma ANT medido en el electrodo P6.

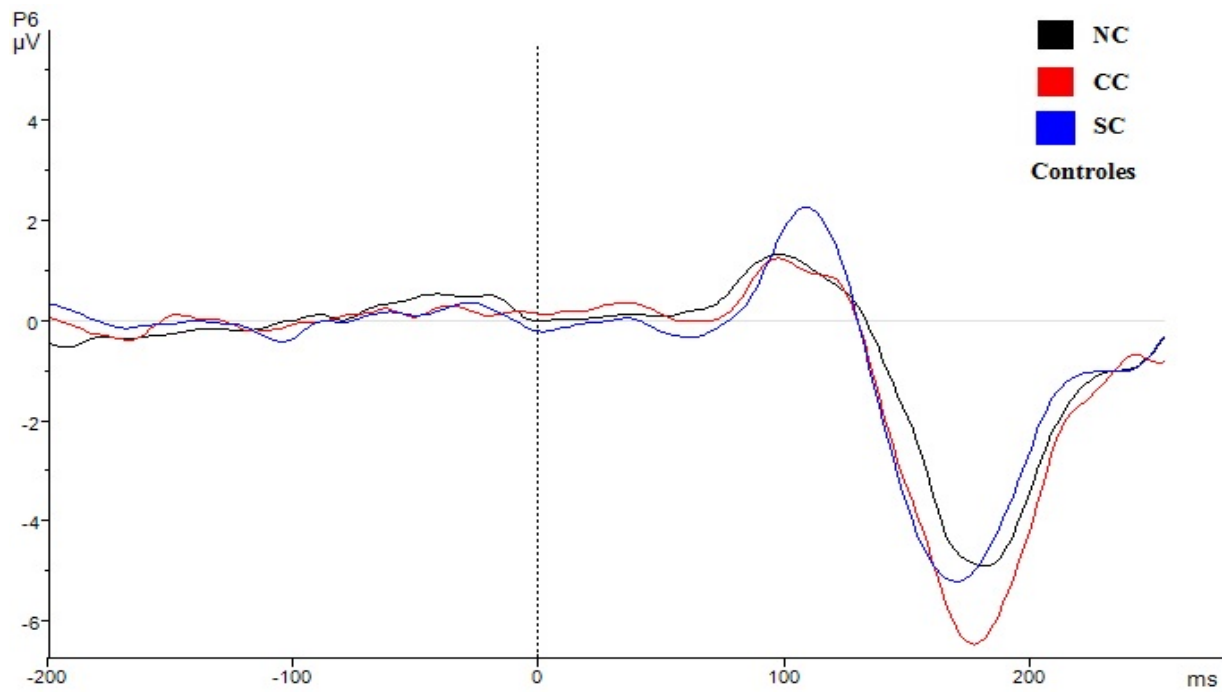


Figura 5.19: Diferencias de amplitud para el componente N1 para el grupo control teniendo en cuenta las tres condiciones del paradigma ANT medido en el electrodo P6.

Por su parte, la figura 5.20 representa gráficamente los mapas topográficos del componente N1 medido en su momento de máxima amplitud en el electrodo P5.

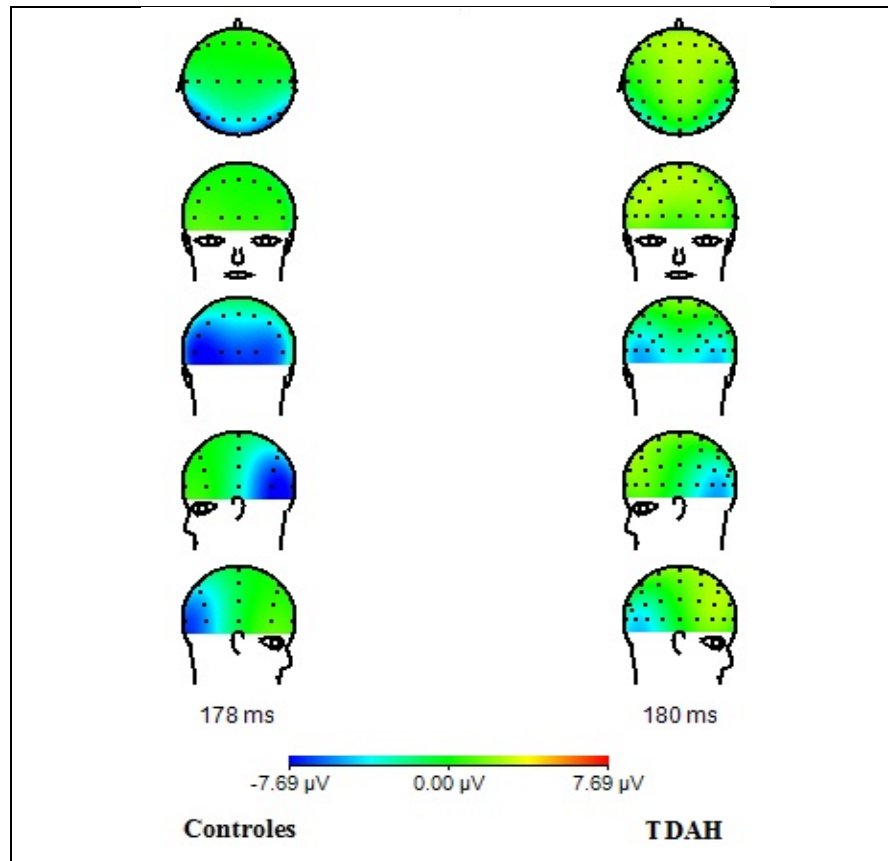


Figura 5.20: Mapas topográficos del componente N1 para ambos grupos medido en su momento de máxima amplitud en el electrodo P5. Se puede apreciar como el componente N1 tiene mayor amplitud y topografía en el grupo de controles sanos.

Tras la realización de la ANOVA de medidas repetidas, se evidenciaron efectos estadísticamente significativos en la **amplitud del componente N1 entre ambos grupos** ($F(1, 30) = 20.31; p < 0.001$) (véase figura 5.21).

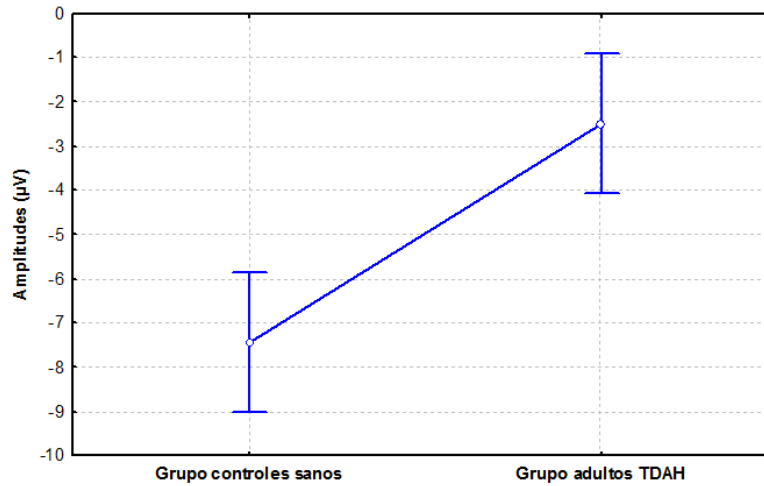


Figura 5.21: Valores de amplitud para el componente N1 en ambos grupos.

También se evidenciaron efectos estadísticamente significativos en la **amplitud** del componente N1 para la interacción de los factores tipo **de claves por grupos** ($F(2, 60) = 3.47$; $p = 0.037$; $p < 0.001$) (véase figura 5.22).

De igual forma, el efecto de la **interacción de los factores clave por grupo** ($F(2, 60) = 4.18$; $p < 0.05$) mostró menores amplitudes para todas las condiciones donde hay presencia de señal para el grupo patológico.

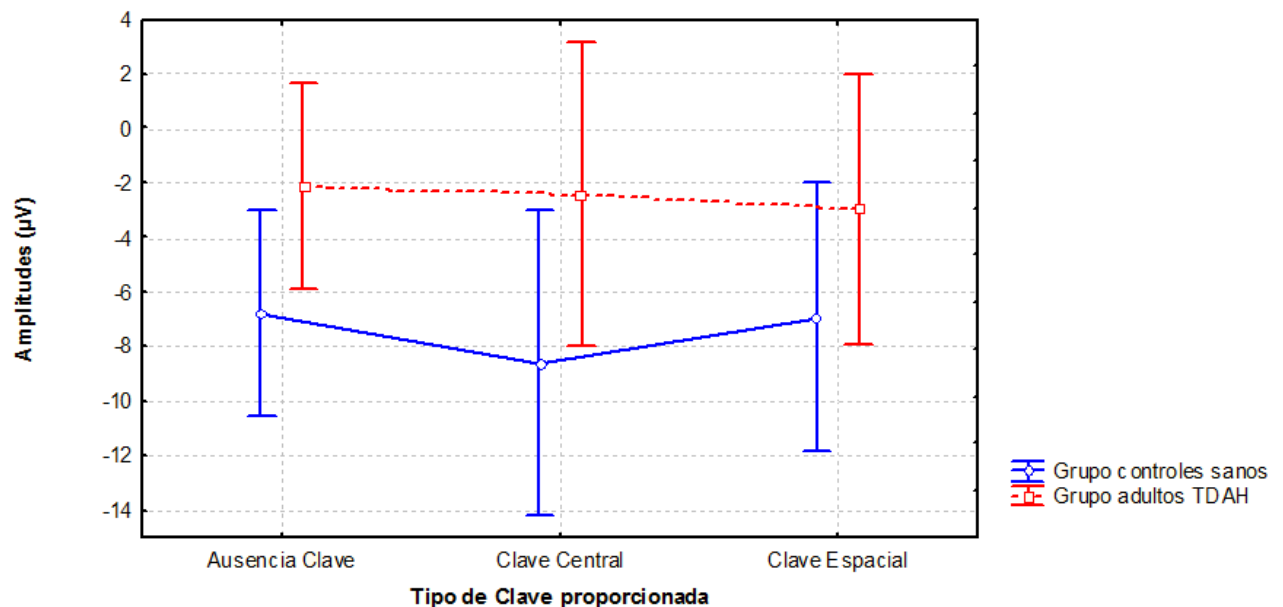


Figura 5.22: Valores de amplitud para el componente N1 para la interacción del tipo de clave proporcionada por los grupos.

Por otra parte, tras la realización de un **análisis intragrupo** utilizando comparaciones **post-hoc con la corrección de Bonferroni** para cada uno de los grupos y para las tres condiciones de clave del paradigma estudiadas encontramos los siguientes resultados (véase tabla 5.11):

- ✓ Para el **grupo control** existen diferencias significativas intragrupo para las condiciones NC comparada con CC ($p < 0.001$).
- ✓ Para el **grupo TDAH** no existen diferencias significativas intragrupo para las diferentes condiciones de clave con $p > 0.05$.

Componente N1		Grupo Control	Grupo Control	Grupo Control	Grupo TDAH	Grupo TDAH	Grupo TDAH
		NC	CC	SC	NC	CC	SC
Grupo Control	NC		0,029160	1,000000	0,304626	0,010049	0,038643
Grupo Control	CC	0,029160		0,058016	0,000039	0,040134	0,000371
Grupo Control	SC	1,000000	0,058016		0,003617	0,007208	0,689234
Grupo TDAH	NC	0,304626	0,000039	0,003617		1,000000	1,000000
Grupo TDAH	CC	0,010049	0,040134	0,007208	1,000000		1,000000
Grupo TDAH	SC	0,038643	0,000371	0,689234	1,000000	1,000000	

Tabla 5.11: Valores de P al realizar las comparaciones intragrupo utilizando Bonferroni para los factores clave por grupo para las amplitudes del componente N1.

Finalmente señalar que también se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la **lateralidad de los electrodos en ambos grupos tomados en conjunto** ($F(2, 60) = 3.87$; $p = 0.012$) (véase figura 5.23).

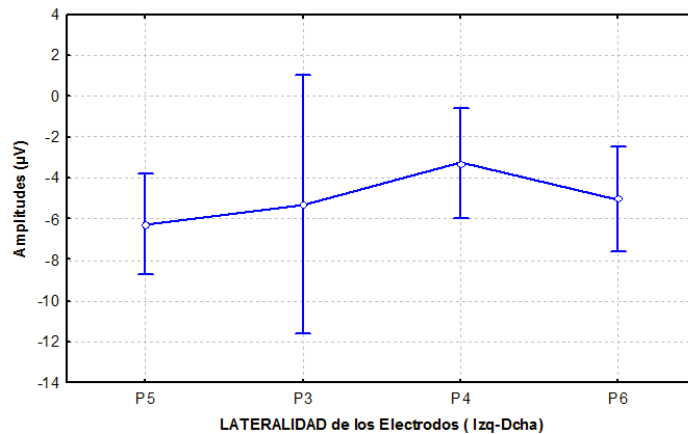


Figura 5.23 Valores de amplitud para el componente N1 para ambos grupos siguiendo la lateralidad de los electrodos empleados de izquierda a derecha.

Sin embargo, este efecto no se mantuvo en la interacción de los factores *lateralidad de electrodos* por *grupo* ($F(2, 60) = 0.97$; $p=0.41$). Por ello procedemos a realizar comparaciones post-hoc con la corrección Bonferroni para dicha interacción.

A continuación, en la tabla 5.12, observamos los valores de p al realizar las comparaciones intragrupo utilizando Bonferroni para los factores *lateralidad del electrodo* por *grupo* para las amplitudes del componente N1.

Componente N1		Grupo Control	Grupo Control	Grupo Control	Grupo Control	Grupo TDAH	Grupo TDAH	Grupo TDAH	Grupo TDAH
		P5	P3	P4	P6	P5	P3	P4	P6
Grupo Control	P5		1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	0,002423	0,000187	0,025094
Grupo Control	P3	1,000000		0,570715	1,000000	0,151493	0,122075	0,000073	0,011450
Grupo Control	P4	1,000000	0,570715		1,000000	1,000000	0,501083	1,000000	1,000000
Grupo Control	P6	1,000000	1,000000	1,000000		1,000000	0,034519	0,003521	1,000000
Grupo TDAH	P5	1,000000	0,151493	1,000000	1,000000		1,000000	0,269787	1,000000
Grupo TDAH	P3	0,002423	0,122075	0,501083	0,034519	1,000000		1,000000	1,000000
Grupo TDAH	P4	0,000187	0,000073	1,000000	0,003521	0,269787	1,000000		1,000000
Grupo TDAH	P6	0,025094	0,011450	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	

Tabla 5.12: Valores de P al realizar las comparaciones intragrupo utilizando Bonferroni para los factores lateralidad del electrodo por grupo para las amplitudes del componente N1.

Por otra parte, el grupo patológico mostró menores amplitudes ($\bar{X} = -2,51 \mu V \pm 2,87$) en comparación con el grupo control ($\bar{X} = -7,43 \mu V \pm 5,33$) para todas las condiciones del paradigma (véase figura 5.24).

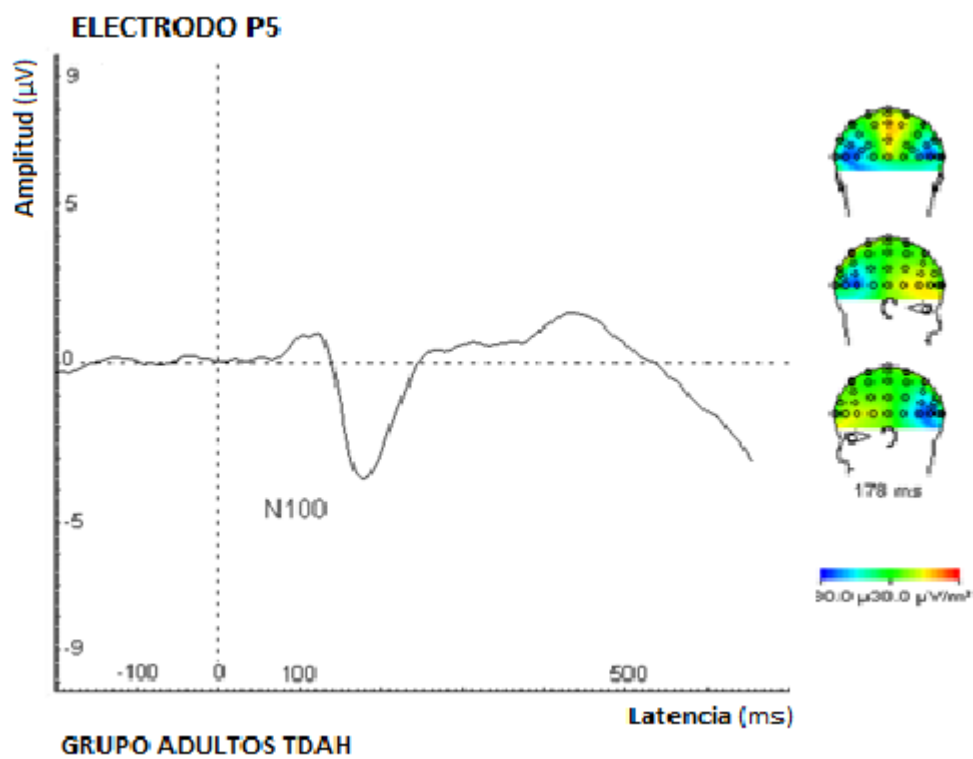
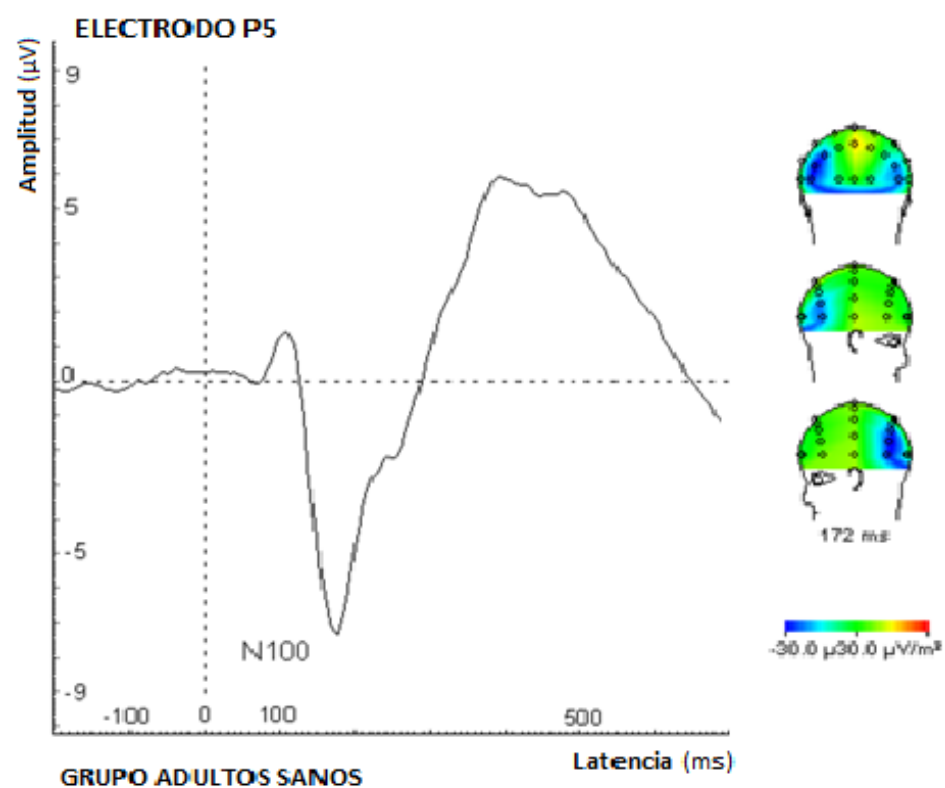


Figura 5.24: Comparación del componente N1 para ambos grupos estudiados en el electrodo P5.

Finalmente señalar que **no se hallaron diferencias estadísticamente significativas** en el resto de interacciones de factores para la **amplitud** del componente N1.

En cuanto ala latencia del componente N1, Se hallaron efectos significativos para el factor tipo de clave en ambos grupos [$F(2, 60) = 12.04$; $p < 0.001$]. Además, existen resultados estadísticamente significativos para la interacción de los factores *tipo de clave por grupo* [$F(2, 60) = 5.94$; $p < 0.01$]. Revisando la figura 5.25, en el grupo control sano se produce un declive de la latencia de la condición ausencia de señal, a la de presencia de señal central y a la espacial respectivamente. Sin embargo, el grupo patológico, no muestra un descenso de la latencia a través de las distintas condiciones de clave del paradigma, como sí ocurre en los controles.

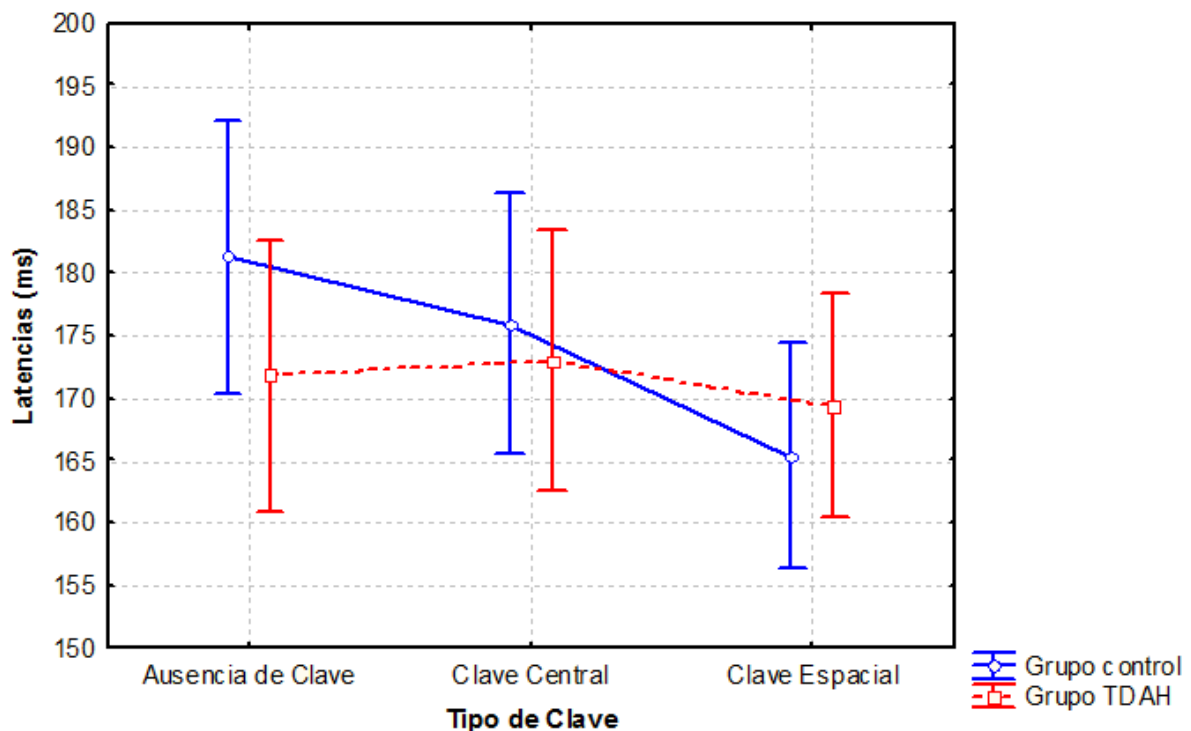


Figura 5.25: Valores de latencias para el componente N1 en ambos grupos para todas las condiciones.

Sin embargo, el **análisis Post hoc realizado con corrección de Bonferroni** (efecto intergrupos) para las latencias del componente N1, mostró que no hubo diferencias intergrupos, pero éstas sí se produjeron a nivel intragrupo en el caso del grupo control, donde se evidenciaron diferencias significativas entre las condiciones SC y NC ($p < 0.001$) y las SC y CC ($p < 0.001$) respectivamente.

Componente N1		Grupo Control	Grupo Control	Grupo Control	Grupo TDAH	Grupo TDAH	Grupo TDAH
		NC	CC	SC	NC	CC	SC
Grupo Control	NC		0,82869	0,00001	1,00000	1,00000	0,30189
Grupo Control	CC	0,828698		0,00514	1,00000	1,00000	1,00000
Grupo Control	SC	0,000005	0,00514		1,00000	1,00000	1,00000
Grupo TDAH	NC	1,000000	1,00000	1,00000		1,00000	1,00000
Grupo TDAH	CC	1,000000	1,00000	1,00000	1,00000		1,00000
Grupo TDAH	SC	0,301893	1,00000	1,00000	1,00000	1,000000	

Tabla5.13: Valores de P al realizar las comparaciones intragrupo e intergrupo utilizando Bonferroni para los factores clave por grupo para las latencias del componente N1.

5.7. Análisis del componente P3

En el caso del componente P3, los electrodos P1 y P2 mostraron la amplitud máxima, mostrando dos picos en algunos casos que no eran reconocibles en todos los sujetos para el análisis de la latencia. Por lo tanto, se fijó el análisis de amplitud basándonos en un rango definido en el gran promedio (300-700 ms) para este componente en ambas condiciones de congruencia (congruentes e incongruentes). Para dicho componente se analizaron 6 electrodos concretamente fueron C1, C2, CP1, CP2, P1, P2 (ver figura 4.5 del apartado de metodología).

A continuación, se presenta la tabla 5.14 resumiendo todos los valores de amplitud para el componente P3 en ambos grupos para todas las condiciones estudiadas con el ANT.

Amplitudes (μV) Componente P3		NC-C Media \pm DT	NC-I Media \pm DT	CC-C Media \pm DT	CC-I Media \pm DT	SC-C Media \pm DT	SC-I Media \pm DT
Grupo Control	C1	3,34 \pm 4,28	1,67 \pm 2,31	4,27 \pm 3,67	2,10 \pm 2,87	4,46 \pm 3,09	2,87 \pm 2,65
	C2	3,53 \pm 4,06	1,42 \pm 2,19	4,42 \pm 3,28	2,20 \pm 2,50	4,58 \pm 2,86	2,57 \pm 2,23
	Cp1	4,94 \pm 4,27	2,64 \pm 2,26	5,70 \pm 3,56	2,99 \pm 2,64	5,47 \pm 3,26	3,64 \pm 2,80
	Cp2	4,60 \pm 4,36	2,13 \pm 2,27	5,52 \pm 3,78	2,85 \pm 2,80	5,31 \pm 3,43	3,12 \pm 2,90
	P1	5,37 \pm 4,30	3,18 \pm 2,14	5,73 \pm 3,38	2,91 \pm 2,40	5,14 \pm 3,54	3,60 \pm 2,68
	P2	6,07 \pm 4,17	3,21 \pm 2,08	6,24 \pm 3,38	3,64 \pm 2,56	5,60 \pm 3,07	3,59 \pm 2,54
Grupo Patológico	C1	1,76 \pm 0,86	1,90 \pm 1,17	1,93 \pm 0,76	1,78 \pm 1,33	2,31 \pm 1,42	2,00 \pm 1,50
	C2	2,55 \pm 1,27	2,53 \pm 1,63	2,84 \pm 1,30	2,26 \pm 0,99	3,03 \pm 1,35	2,67 \pm 1,38
	Cp1	3,15 \pm 1,64	3,08 \pm 1,77	3,41 \pm 1,47	2,56 \pm 1,65	3,33 \pm 1,06	2,73 \pm 1,42
	Cp2	3,32 \pm 1,61	3,83 \pm 2,71	3,79 \pm 1,32	3,19 \pm 1,67	3,88 \pm 1,27	3,11 \pm 1,40
	P1	4,14 \pm 2,31	4,07 \pm 2,42	4,57 \pm 2,32	3,65 \pm 2,26	4,32 \pm 2,10	3,34 \pm 1,78
	P2	4,50 \pm 2,46	4,90 \pm 3,86	4,85 \pm 2,29	4,43 \pm 3,20	4,86 \pm 2,53	3,64 \pm 2,09

Tabla 5.14: Valores de amplitud para el componente P3 en ambos grupos para todas las condiciones del paradigma ANT analizadas (DT: desviación típica).

A continuación, se presenta la figura 5.26 resumiendo todos los valores de amplitud para el componente P3 en ambos grupos para todas las condiciones estudiadas con el ANT.

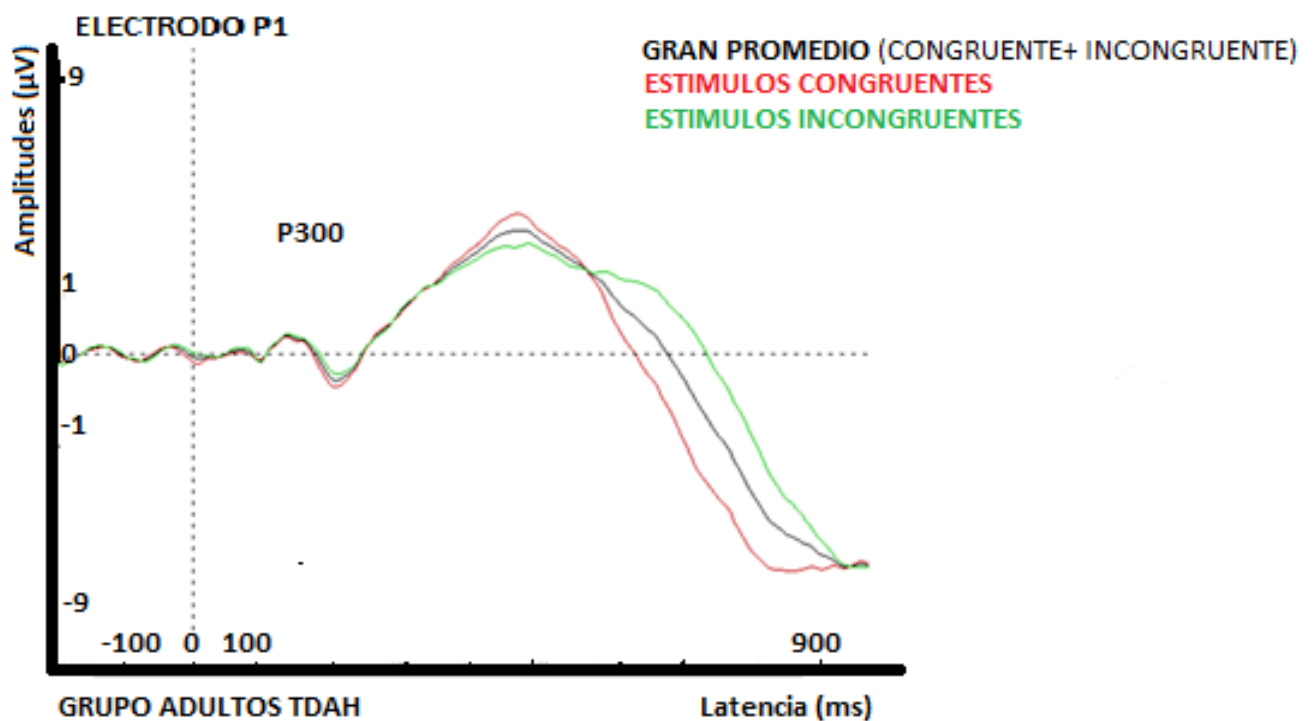
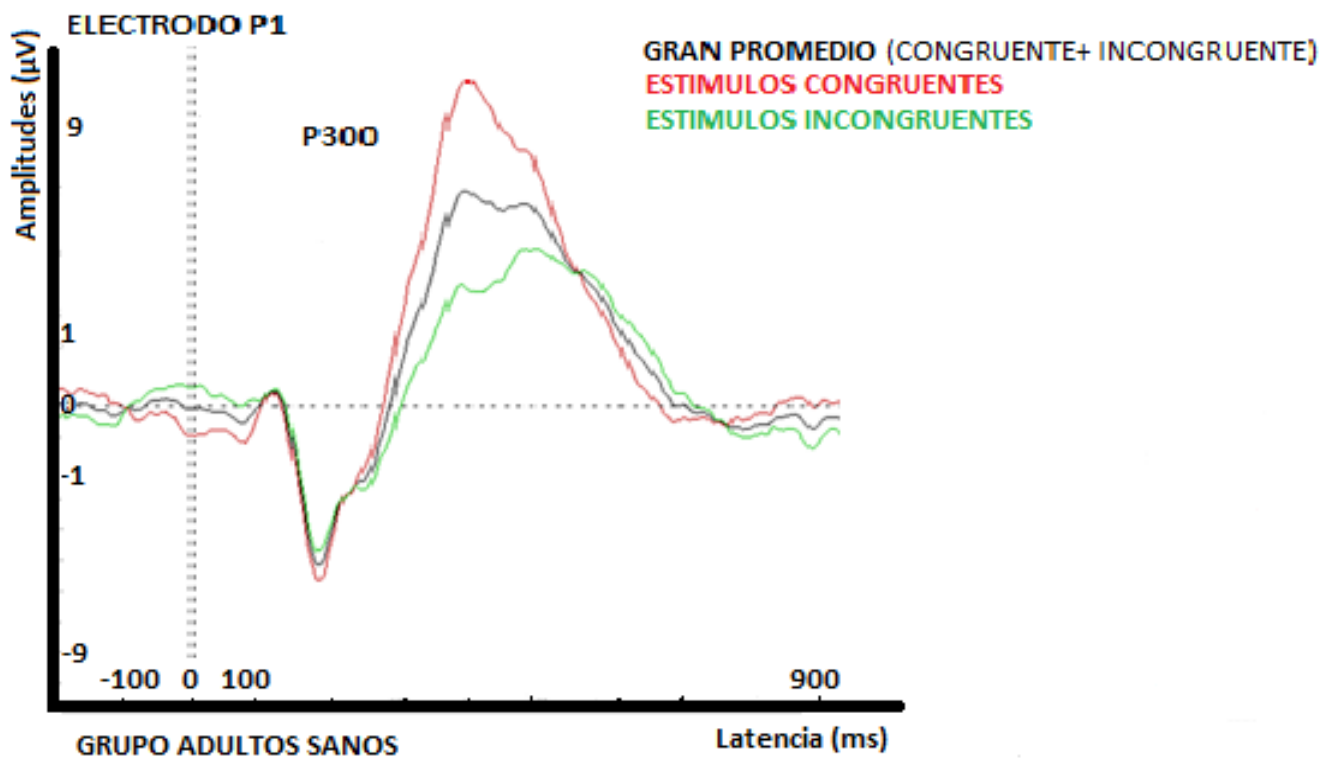


Figura5.26: Potenciales evocados para el componente P3 en el electrodo P1 en ambos grupos para todas las condiciones del paradigma ANT. Rojo: Gran promedio para los estímulos diana congruentes para todas las condiciones de claves; Verde: Gran promedio para los estímulos diana incongruentes para todas las condiciones de claves; Negro: Gran promedio para ambas condiciones.

Los análisis estadísticos realizados con ANOVA de medidas repetidas evidenciaron efectos estadísticamente significativos **en la amplitud del componente P3** para la interacción de los factores *tipo de clave por congruencia de los estímulos diana* por la *disposición antero-posterior de los electrodos* por el factor *grupo* ($F(2, 60) = 4.36; p < 0.01$). (Véase figura 5.27, 5.28 y 5.29).

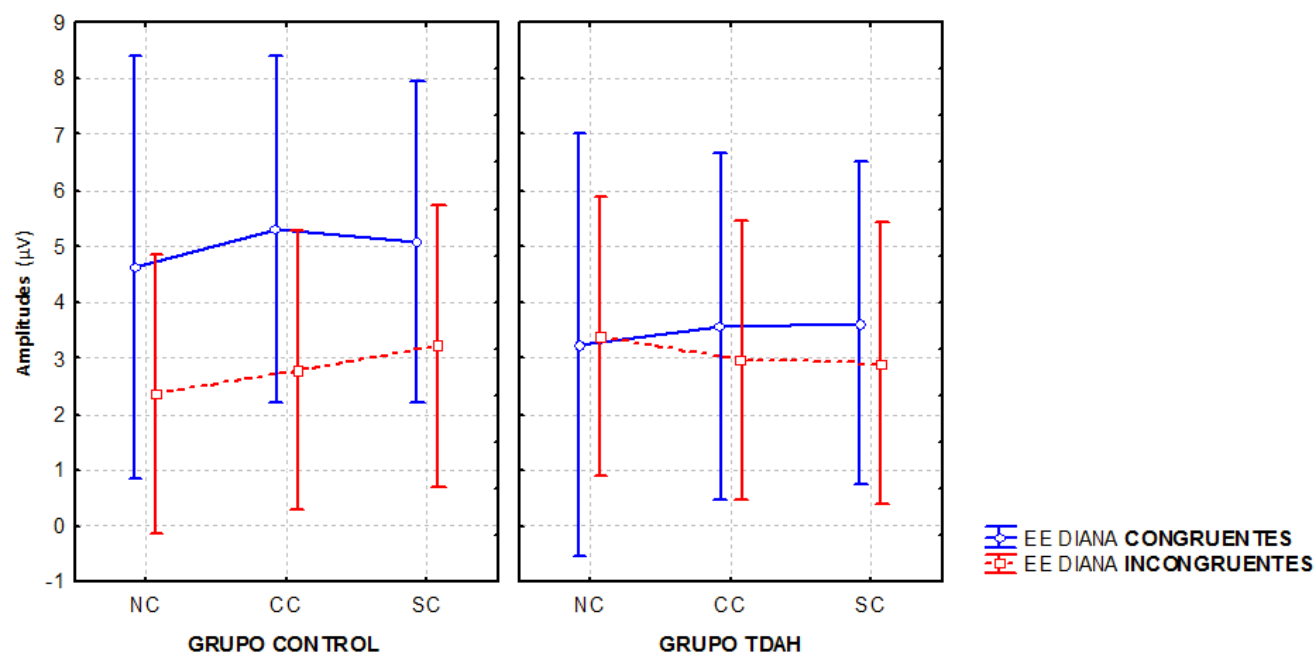


Figura 5.27: Valores de amplitud para el componente P3 según la congruencia de los estímulos diana según los diferentes tipos de claves para ambos grupos.

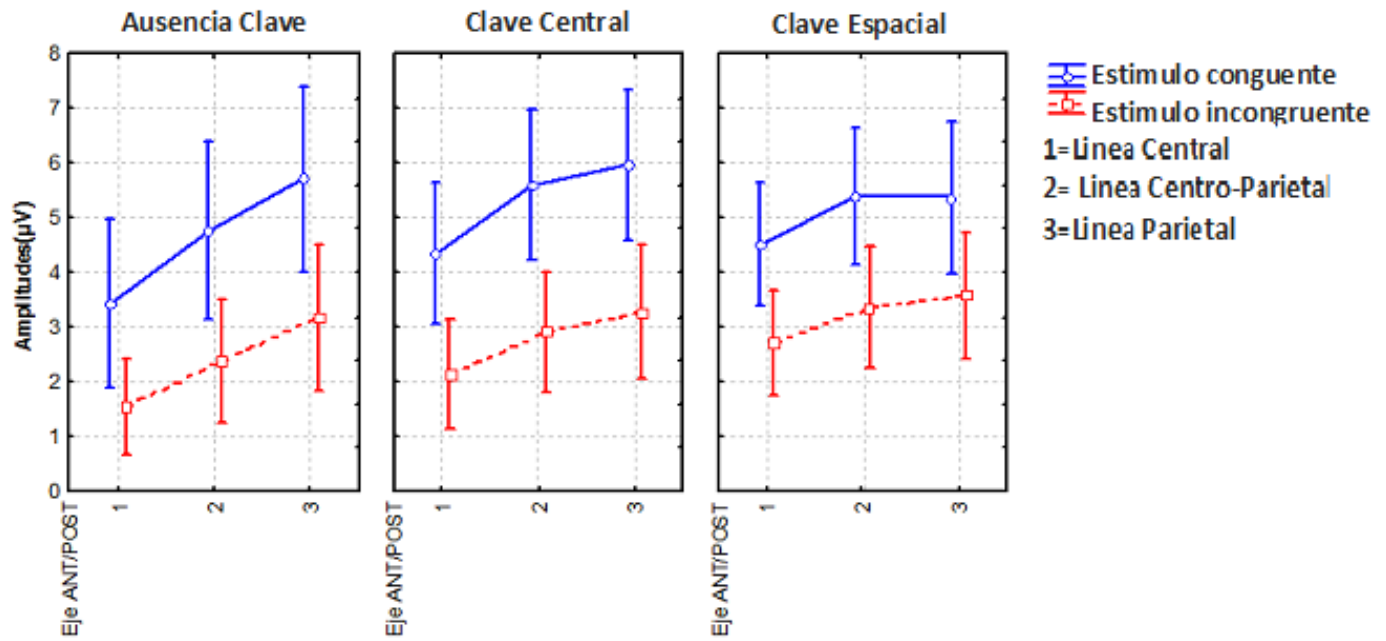


Figura 5.28: Amplitudes para el componente P3 para el grupo control para todas las condiciones del paradigma ANT siguiendo el eje antero posterior de los electrodos seleccionados.

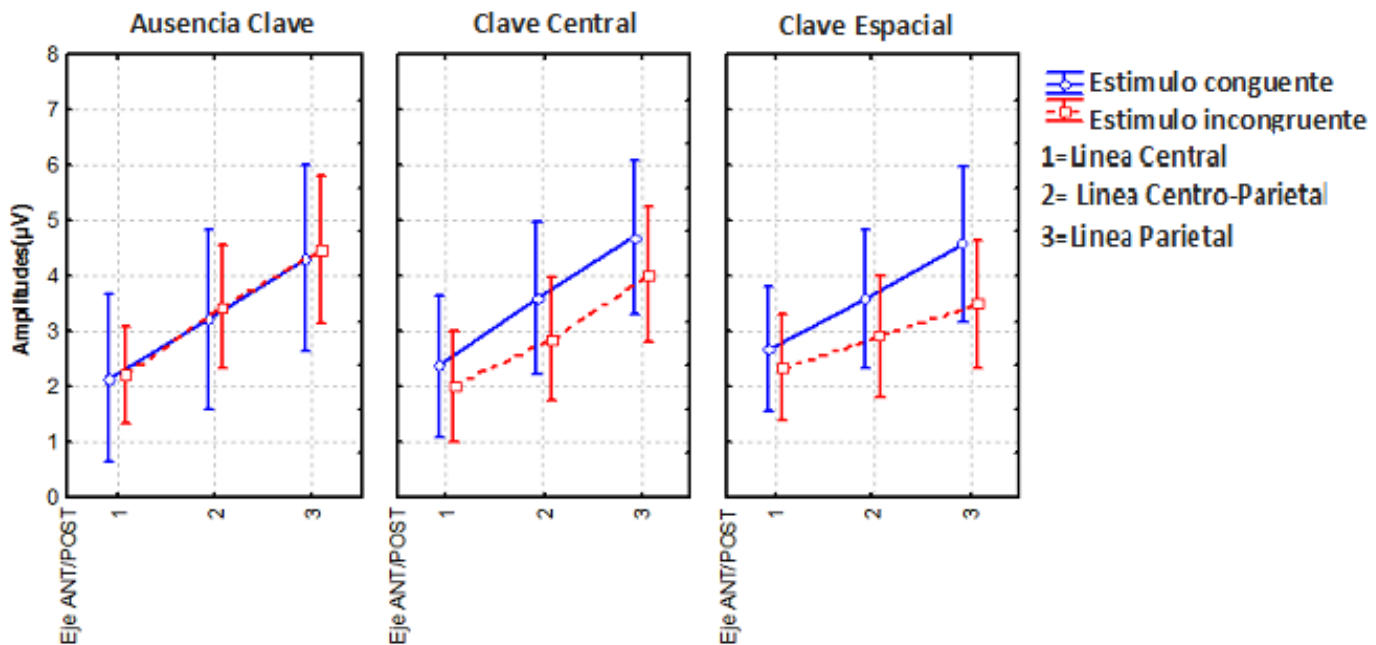


Figura5.29: Amplitudes para el componente P3 para el grupo patológico para todas las condiciones del paradigma ANT siguiendo el eje antero posterior de los electrodos seleccionados.

Por otra parte, se encontraron **resultados estadísticamente significativos** para la interacción de los factores *Congruencia por grupos* ($F(1, 30) = 13.34$; $p < 0.001$), (véase figura 5.30).

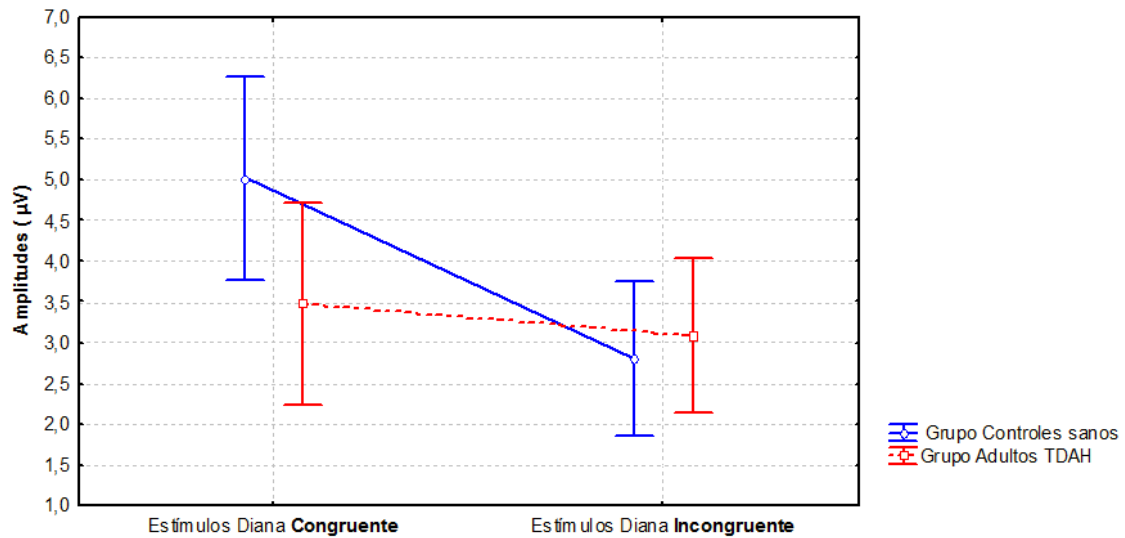


Figura 5.30: Valores de amplitud para el componente P3 según la congruencia de los estímulos diana en ambos grupos.

Sin embargo, una **comparación Post Hoc con la corrección de Bonferroni** no mostró diferencias entre grupos, si no dentro del propio grupo control para los estímulos diana congruentes e incongruentes ($p < 0.001$), (véase tabla 5.15).

- En el grupo patológico se encontraron resultados estadísticamente significativos para la interacción de los factores tipo de clave por congruencia de los estímulos diana por la disposición antero-posterior de los electrodos [$F(2, 30) = 4.80$; $p < 0.05$].
- En el grupo control se encontraron resultados estadísticamente significativos para la congruencia de los estímulos diana [$F(1, 15) = 26.41$; $p < 0.001$] donde la amplitud de los estímulos diana congruentes fueron mayores que los incongruentes para todas las condiciones del paradigma ANT. Además, también se produjo un efecto significativo en la interacción de los factores tipo de clave por congruencia de los estímulos diana por la disposición antero-posterior de los electrodos por la lateralidad [$F(4, 60) = 3.26$; $p < 0.05$].

Componente P3		Grupo Control	Grupo Control	Grupo Control	Grupo Control
		INCONGRUENTE	CONGRUENTE	INCONGRUENTE	INCONGRUENTE
Grupo Control	CONGRUENTE		0,000004	0,850197	0,098287
Grupo Control	INCONGRUENTE	0,000004		1,000000	1,000000
Grupo TDAH	CONGRUENTE	0,850197	1,000000		1,000000
Grupo TDAH	INCONGRUENTE	0,098287	1,000000	1,000000	

Tabla 5.15: Valores de P al realizar las comparaciones intragrupo utilizando Bonferroni para los factores congruencia del estímulo diana por grupo para las amplitudes del componente P3.

Por lo tanto, podemos concluir que **existen diferencias globales en la amplitud** del componente P3 entre los grupos. Por su parte, el grupo patológico tiene una significativa menor amplitud (tal y como muestran las comparaciones posthoc al principio de este apartado), mientras que el grupo TDAH **no muestra diferencias significativas** a nivel intragrupo entre la condición congruente y la incongruente, tal y como ocurre dentro del propio grupo control.

5.8. Análisis de correlación entre todas las variables

La prueba de rangos de Spearman mostró que las puntuaciones de la escala ADHS-SB no se correlacionaron con ninguna de las medidas conductuales (RTs y Precisión) o psicológicas (BDI-II y LPS) analizadas en este estudio en el grupo TDAH.

Además, las medidas psicológicas obtenidas no se correlacionaron con ninguna medida de comportamiento de la tarea ANT en el grupo TDAH.

En cuanto a las medidas psicofisiológicas analizadas en el grupo TDAH,

- no se encontró ninguna correlación significativa entre la amplitud global de la CNV y las puntuaciones de la escala ADHD-SB o medidas psicológicas.
- La amplitud global P1 también mostró resultados similares, sin correlaciones significativas en ninguna de las comparaciones realizadas.
- Sin embargo, la latencia total de componente P1 mostró una correlación significativa con la puntuación directa para *Impulsividad* de la escala ADHD-SB ($r = -0,703$; $p = 0,002$) y con el propio *factor de Impulsividad* de la misma escala ($r = -0,720$; $p = 0,002$)(véase figura 5.31).

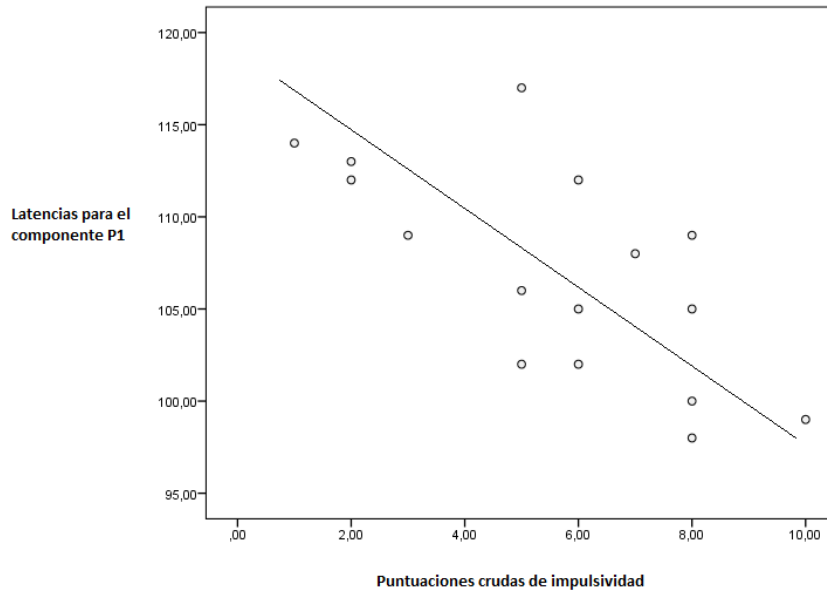


Figura 5.31: Correlación para los valores de la latencia de P1 vs las puntuaciones crudas del factor *impulsividad*.

- Además, la amplitud general de N1 mostró una correlación significativa con el factor de Impulsividad de la escala ADHD-SB ($r = 0,552$; $p = 0,027$) (véase figura 5.32).
- Finalmente, no se detectaron otras correlaciones significativas entre las medidas estudiadas.

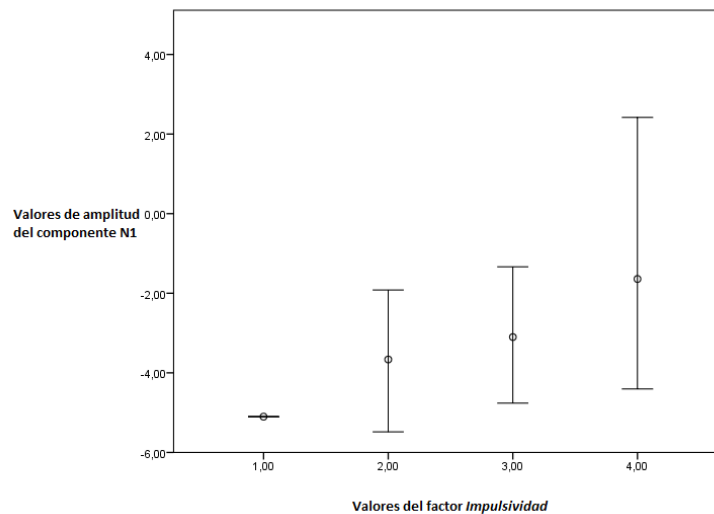


Figura 5.32: Correlación para los valores de la amplitud de N1 vs las puntuaciones del factor *impulsividad*.

Finalmente, el **coeficiente de correlación de Pearson** no mostró correlación significativa entre las medidas conductuales, psicológicas y electrofisiológicas en ninguno de los grupos estudiados.

6. Discusión de los resultados

6.1. *El experimento replica los resultados conductuales clásicos del ANT en el grupo control*

Los **resultados conductuales típicamente encontrados** en este paradigma con sujetos sanos (Fan et al, 2002; Fan et al, 2005; Fan et al, 2009; Neuhaus et al, 2010b; Vázquez-Marrufo et al, 2011; Petersen y Posner, 2012) y replicados en este estudio son los siguientes:

- Suelen encontrarse **diferencias significativas en los tiempos de reacción** entre las diferentes condiciones. En concreto, entre las condiciones de ausencia de clave, la presencia de clave central y la presencia de clave espacial. Estas diferencias en sujetos sanos consisten en una reducción de los tiempos de reacción desde la condición de ausencia de clave, a la de presencia de clave central y de ésta a la de clave espacial respectivamente, siendo esta última la que mostró los tiempos de reacción más rápidos.
- Por otra parte, es habitual encontrar **un efecto en la congruencia de los estímulos**. Es decir, las condiciones congruentes presentan por norma general un menor **tiempo de reacción** y mayor **porcentaje de aciertos** en relación con las condiciones incongruentes, las cuales suelen presentar tiempos de reacción más lentos y menor índice de aciertos.

Las evidencias halladas en las respuestas conductuales en el presente trabajo sugieren que los mecanismos de alerta fásica (debidos a las claves centrales, y los de los mecanismos de orientación causados por las claves espaciales) son los responsables de un procesamiento más preciso y rápido de los estímulos imperativos. Estos resultados están en consonancia con la hipótesis que una mayor cantidad de información proporcionada por la clave produce efectos en el ulterior procesamiento de los estímulos imperativos tal y como ha sido descrito en estudios previos (Posner y Petersen, 1990; Fan et al, 2002).

De forma adicional, el mayor tiempo de reacción de los estímulos incongruentes muestra que el sistema ejecutivo de control de la respuesta motora era necesario durante el procesamiento de los estímulos incongruentes para su adecuada respuesta. Este resultado también ha sido observado en trabajos anteriores (Posner y Petersen, 1990; Fan et al, 2002, 2005., Westlye et al, 2011., Bush et al. 2000).

6.2. *Enlentecimiento generalizado en las respuestas del grupo TDAH*

En la comparación entre el grupo control sano y el grupo diagnosticado con TDAH, el primer resultado que se puede observar es un enlentecimiento generalizado en todas las condiciones para el grupo patológico. Este resultado está en consonancia con estudios previos realizados sobre esta población (Strandburg et al., 1996; van Leeuwen et al., 1998). Este resultado indica la dificultad que el grupo con TDAH tiene a la hora de realizar una tarea cognitiva en la que los

procesos atencionales son especialmente determinantes para su realización. Para poder retirar un fenómeno generalizado de enlentecimiento y así poder observar los efectos específicos de la enfermedad sobre las diferentes condiciones experimentales se aplicó la corrección de Fernández-Duque y Black (2006). La aplicación de la misma mostró que los sujetos del grupo TDAH mostraron una ejecución más lenta en las condiciones CCI, SCC y SCI, fue similar para la condición CCC y resultó más rápida en términos relativos para la NCC y NCI respecto del grupo control.

Estos resultados pueden ser interpretados mediante diversos razonamientos. En el caso de la peor ejecución para las condiciones CCI, SCC y SCI se puede deducir que los pacientes muestran dificultades para el uso de las claves espaciales a lo largo de la prueba. Además, parece que el posible beneficio que las claves centrales (información temporal) pudiera producir en el procesamiento de los estímulos incongruentes pueda estar comprometido en el grupo patológico. Este último aspecto es difícil de determinar con precisión dado que ni siquiera la relación entre la preparación por las claves centrales y el sistema ejecutivo encargada de resolver el conflicto de los estímulos incongruentes está del todo aclarado a día de hoy en sujetos sanos (Galvao-Carmona et al, 2014).

En el caso de los estímulos imperativos no precedidos por clave alguna, los miembros del grupo con TDAH mostraron una mejor respuesta, lo que puede interpretarse como una reactividad inespecífica mayor de estos sujetos a su entorno visual, eso sí sufriendo como coste una peor ejecución cuando este entorno proporciona claves útiles (temporal y/o espacial).

Por último, la condición de clave central seguida de estímulos congruentes, podría representar un intento por parte de estos sujetos de emplear al menos las claves temporales, si bien, esto sólo parece resultar beneficioso cuando los estímulos imperativos no son incongruentes, lo que puede estar indicando que al margen de los déficit específicos en los pacientes con TDAH de las redes neurales de alerta, orientación o ejecutivo, las transiciones entre las mismas también son relevantes en esta patología.

Un aspecto importante en el presente estudio es que la posible compensación de velocidad por precisión entre los dos grupos no parece producirse dado que la diferencia en el porcentaje de aciertos entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa. En estudios previos en la población con TDAH se han hallado resultados similares (Adólfssdóttir, Sørensen, & Lundervold, 2008), a pesar de que en este caso en particular se encontraron menores puntuaciones de precisión en la muestra de niños con TDAH y una mayor variabilidad en las respuestas proporcionadas. En cualquier caso, las diferencias en los tiempos de reacción para el grupo con TDAH no parecen poder ser explicadas por cambios en la actitud de los sujetos de responder con menor precisión favoreciendo la velocidad.

Por otra parte, cabe señalar que el estudio de Hasler et al en 2016 utilizando el paradigma ANT en la misma población, no obtuvo diferencias en los tiempos de reacción entre el grupo de TDAH y los controles sanos, tal y como sí ha sido descrito en los resultados de esta tesis doctoral. De forma adicional, cabe señalar que los tiempos de reacción para estímulos incongruentes fueron mayores en el caso del grupo patológico, lo que en opinión de los autores tuvo una clara influencia en los índices de resolución de conflictos que también

fueron mayores en el caso del grupo patológico. Sin embargo, resulta importante señalar que dicho efecto desapareció cuando se ajustaron los datos por el factor edad (Véase figura 1.16). Una posible explicación a dicha discrepancia entre ambos estudios, podría ser que el grupo de **sujetos controles en el estudio de Hasler et al. (2016) tuvieron tiempos de reacción mayores** que los encontrados en esta tesis doctoral, lo que explicaría la ausencia de diferencia estadística entre ambos grupos para el estudio de Hasler et al en 2016.

En cuanto a diferencias en la muestra, en el estudio de Hasler, el grupo patológico pasó varias pruebas para la confirmación de diagnóstico y todos los participantes se encontraron libres de cualquier medicación psicotrópica con la excepción de los psicoestimulantes en el caso **del grupo clínico que fue interrumpida 48 horas antes del ensayo**. Ese breve periodo de *washout*, representa sin duda una gran diferencia en cuanto a la muestra del grupo de TDAH con respecto a la muestra clínica de la presente tesis doctoral que no recibían medicación psicotrópica en ningún momento. Además, en el artículo de Hasler et al. (2016) **no especifican el subtipo de TDAH** para el grupo patológico, lo que podría entrañar diferencias importantes en la interpretación de los resultados entre ambos trabajos.

Por otra parte, la muestra que utilizaron en ese estudio estaba compuesta por 21 adultos con diagnóstico de TDAH y un grupo de controles sanos mucho más jóvenes (TDAH 40.05+- 9.5 años/Controles 25.5+-4 años). Dicha **heterogeneidad en la muestra en el factor edad**, podría ser clave a la hora de interpretar los resultados conductuales en dicho estudio, ya que tal y como se ha mencionado anteriormente, el efecto hallado inicialmente desapareció cuando se ajustaron los datos por el factor edad (Véase figura 1.16). No obstante, cabe señalar que la diferencia de edad fue bastante importante, alrededor de los 15 años.

Por otra parte, existen diferencias significativas entre ambos trabajos en el propio diseño del estudio con el paradigma ANT. En el caso del estudio de Hasler, **el intervalo entre clave y estímulo imperativo** fue mayor (1600ms). En el caso del paradigma empleado en esta tesis doctoral, el intervalo entre clave y estímulo imperativo fue establecido en 1000ms (Véase la figura 4.3). Esta diferencia podría implicar diversos aspectos que podrían afectar a los resultados. Uno de los más evidentes es la posibilidad de la aparición de la inhibición de retorno (IOR) en el primer estudio y la ausencia del mismo en el nuestro. Habitualmente existen estudios que han descrito que la IOR aparece antes de los 1000 ms lo que provocaría que estaría presente en ambos estudios (Dodd et al, 2007). Sin embargo, otros estudios han mostrado tiempos mayores desde la aparición de la clave hasta la aparición de la IOR cuando se emplean claves endógenas (Terry, K.M. et al 1994; Marin-Arevalo et al 2015). Otro posible aspecto, es que un tiempo tan prolongado (1600 ms) podría reducir los beneficios de la atención en los sujetos sanos dado que podrían distraerse con más facilidad que en el caso de una presentación a un ritmo de 1000 ms. Sin embargo, este razonamiento debería servir para ambos grupos y en particular para el grupo de pacientes. Una posible explicación para la falta de respuestas más rápidas en el grupo de controles para el estudio de Hasler, es la posible falta de motivación de esos sujetos a la hora de realizar la tarea, o tal vez un excesivo empeño por parte de los investigadores para que la precisión en las respuestas fuera muy alta. En cualquier caso, debe considerarse como muy relevante que nuestro estudio es el primero en mostrar modulaciones en la actividad cerebral (potenciales evocados) a la par de que se observan cambios en las respuestas conductuales entre ambos grupos.

6.3. Diferencias específicas entre ambos grupos para las condiciones de clave

Tal y como se ha señalado anteriormente, nuestros datos muestran que, tras aplicar la corrección para evitar los efectos generalizados del enlentecimiento, los adultos no medicados con diagnóstico de **TDAH fueron más lentos** comparado con los controles sanos para las condiciones de presencia de clave central incongruente (CC-I) y para la presencia de clave espacial tanto congruente como incongruente (SC-C y SC-I) (Véase apartado 5.3).

Por otra parte, resulta curioso que nuestros datos muestran que los adultos no medicados con diagnóstico de **TDAH fueron más rápidos** comparado con los controles para las condiciones de ausencia de clave tanto para la congruente como la incongruente (teniendo en cuenta que estos resultados fueron obtenidos tras aplicar la corrección de Fernández-Duque y Black, 2006). Si obviáramos la aplicación de esta corrección para evitar los efectos generalizados del enlentecimiento en cada una de las condiciones del paradigma, el grupo patológico mostró mayores tiempos de reacción para todas las condiciones (Véase apartado 5.3). Estos resultados sugieren un posible **deterioro de los mecanismos de resolución de conflicto** señalados previamente por una clave visual central (alerta tónica), así como de los mecanismos de orientación atencional visual espacial en la muestra de adultos con diagnóstico de TDAH. Es decir, podríamos hipotetizar que parece que el grupo patológico muestra un reparto de su atención de forma más global sin emplear tanto las claves en el procesamiento de la información. De ahí que la presencia de claves espaciales aporte un beneficio relativo al procesamiento y no se produzca un beneficio neto en los tiempos de reacción o velocidad de procesamiento de por sí.

Por otra parte, resulta significativo que en nuestro estudio ambos grupos obtuvieron **tiempos de reacción similares para la condición de presencia de clave central congruente (CC-C) tras aplicar la corrección de Fernández-Duque y Black (2006)**. Estos datos sugieren que **no se produce un efecto de coste en esta condición** para el grupo patológico, y que los tiempos son similares en una situación en la que no existe la presencia de conflicto debido a la congruencia de los estímulos y ante una clave previa de aviso central.

Finalmente, los hallazgos conductuales de nuestro estudio también podrían estar relacionados con el hecho de que **los pacientes con TDAH no se beneficiaron tanto como los controles de las condiciones de la presencia de clave espacial** para resolver el conflicto. De hecho, se encontró que en dichas condiciones los tiempos de reacción de los controles eran más rápidos que en el grupo TDAH. Este resultado podría estar relacionado con algunas dificultades para los pacientes con TDAH en los procesos de **orientación espacial** como ya ha sido comentado en la literatura en dicha población (Oberlin et al, 2005; Hasler et al, 2016). Además, el **procesamiento temporal deficitario** (la presencia de una anticipación muy lenta y respuestas rápidas, o el déficit de memoria de trabajo) está ampliamente presente en dicha población y se cree que constituye **una anomalía fundamental de la patología** (Barkley et al, 1997; Castellanos et al, 2002; Sonuga-Barke et al, 2002). Estos hallazgos previos podrían estar

relacionados con los resultados conductuales mostrados en esta tesis doctoral para el grupo patológico.

6.4. *Análisis de los Potenciales Evocados en este trabajo*

El objetivo primordial de este proyecto de investigación fue clarificar el funcionamiento de los mecanismos atencionales que subyacen a las tres redes atencionales definidas por Posner (Petersen & Posner, 2012) en pacientes adultos con TDAH mediante la aplicación de la CNV y de tres potenciales evocados (P1, N1 y P3) que pasamos a desglosar a continuación:

6.4.1. Variación Negativa Contingente

En cuanto a la Variación Negativa Contingente (CNV) descrita anteriormente como una variación negativa lenta del electroencefalograma, que se desarrolla entre la aparición de la clave y el estímulo objetivo, y que se relaciona con los procesos anticipatorios, de expectativa atencional, y con la puesta en marcha de la conducta motora (McCallum, 1988), los resultados obtenidos mostraron lo siguiente. **El grupo patológico estudiado mostró una peor ejecución conductual en la condición de orientación espacial y en la de alerta del paradigma ANT** (Véase figura 5.5 y 5.6) que se relacionó, a nivel neurofisiológico, con **menores valores de amplitud para el componente CNV tanto en la condición no clave, como en la de clave central, y en la de alerta**; así como con diferencias en la distribución topográfica de dicho componente tal y como se ha señalado en el apartado de resultados (Véase figuras 5.7 y 5.8).

Tal y como se ha señalado en apartados anteriores (Véase apartado 1.6.2), **la modulación del componente CNV podría estar relacionada con los mecanismos neurales de la preparación motora y/o sensorial**, de manera que, a mayor información proporcionada por la clave, mayor preparación sensorio-motora, lo que se refleja de forma inequívoca en el aumento de la amplitud del componente para cada una de las posibles condiciones previas a la llegada de un estímulo imperativo. En este sentido, cabe señalar que el paradigma ANT parece idóneo en el estudio de algunos de los mecanismos presentes entre la clave de aviso (o *Cue*) y el estímulo (o *target*). Por lo tanto y tal y como muestran los datos obtenidos en esta tesis doctoral, parece que en el caso de los adultos con TDAH se da una clara **reducción de la amplitud de la CNV en todas las condiciones**, lo que sugiere la existencia de ciertos problemas en la preparación sensorial y motora ante claves de aviso en este tipo de pacientes.

Los resultados obtenidos parecen ir en consonancia con la bibliografía revisada para dicha población clínica (Véase apartados 1.6.4 y 1.6.5), la cual muestra **una reducción de la amplitud de la CNV tanto en población infantil** (Banaschewski et al, 2003, 2008; Perchet et al, 2001) **como para la etapa adulta** (Mayer et al, 2015; McLoughlin et al, 2010, 2011). Sin embargo, cabe puntualizar que mientras los datos obtenidos en esta tesis doctoral han mostrado diferencias estadísticas para los tres tipos de claves entre ambos grupos, en algunos

de los estudios revisados los autores especifican que dicha reducción sólo se da para algunas condiciones y no para otras. Por ejemplo, en el estudio de Benikos et al (2009) la CNV estaba reducida, pero sólo para una de las condiciones con una tasa media de eventos de 500ms, y en otro estudio se observó que la amplitud de la CNV era menor, pero sólo para el grupo de niños con diagnóstico de TDAH con 12 años de media, comparado con sujetos controles sanos (Doehnert et al., 2010). Por lo que parece que los resultados en población infantil son claramente inconsistentes y fluctúan según la edad de las muestras seleccionadas, así como para los paradigmas empleados.

Por otra parte, la bibliografía muestra otros estudios en esta área **donde no se observaron diferencias en la amplitud de la CNV al comparar con sujetos sanos**. Sin embargo, cabe destacar que todos estos estudios se llevaron a cabo en población infantil con TDAH (Strandburg et al., 1996; van Leeuwen et al., 1998). En ellos, los autores argumentaron que sus datos sugerían que los niños con TDAH no difieren en su nivel de preparación sensorial inicial o su capacidad para movilizar recursos para la identificación y categorización de los estímulos visuales en fases tempranas, sino que, a su juicio, los déficits se situaban en el procesamiento posterior, ya que la amplitud de P3 se redujo en el grupo con TDAH y la latencia P3 fue más larga de lo normal. De forma adicional, los niños con diagnóstico de TDAH tenían un componente negativo tardío frontal disminuido, lo que sugiere una reducción de la participación en el procesamiento posdecisional, es decir en una etapa más tardía (Strandburg et al., 1996).

En este sentido, tal y como se ha expuesto anteriormente (véase apartado 1.6.4), la principal hipótesis explicativa de las causas de esta patología implica **un retraso en el desarrollo de algunas estructuras y funciones cerebrales del sujeto diagnosticado con TDAH**. Doehnert et al en 2013 investigaron la actividad cerebral en relación a la función cognitiva longitudinalmente desde la infancia a la edad adulta temprana en sujetos con TDAH y controles sanos. Varias medidas electrofisiológicas de actividad cerebral durante una prueba con claves de ejecución continua (CPT) se atenuaron en el grupo de TDAH en la infancia, pero siguieron trayectorias de desarrollo similares en ambos grupos. Dichos autores encontraron que la **CNV en el TDAH en la edad adulta quedó atenuada, incluso para la submuestra con TDAH cuya sintomatología clínica había remitido en la fase adulta**. Además, los sujetos adultos con TDAH exhibieron un aumento de la variabilidad de los tiempos de reacción. Por su parte, el componente P3 permaneció igualmente significativamente atenuado en la edad adulta. Los autores **concluyeron que la persistente reducción de la CNV en sujetos con TDAH en la infancia refleja claramente el retraso en el desarrollo y podría representar un posible endofenotipo de la propia patología, caracterizado por una alteración del procesamiento de preparación y el tiempo de reacción en el TDAH** (Doehnert et al en 2013).

Por otra parte, tal y como se ha reportado en el estudio de Hasler et al (2016) y el de Missonnier et al, 2013, nuestro grupo control sano mostró **un incremento paulatino de la amplitud de dicho componente a lo largo del intervalo de expectativa**, y en función de la cantidad de información que aportaba la presencia de señales; en cuanto que dicho efecto no se replicó para el grupo clínico. Sin embargo, tal y como comentado en el apartado de

resultados, en el análisis posthoc con la corrección de Bonferroni, a nivel intragrupo encontramos que en **el grupo control existen diferencias significativas en los valores de amplitud de la CNV entre las condiciones NC y SC**, mientras que en el caso del **grupo TDAH no existen diferencias significativas intragrupo** en los valores de amplitud de la CNV entre las diferentes condiciones de clave. Por ello parece que, tal y como diversos autores han señalado, en el **grupo patológico no se da una adecuada modulación de las áreas de preparación motora y sensorial en las distintas condiciones de clave**, lo que sugiere un **déficit en estos mecanismos en los pacientes con TDAH**.

Otro resultado relevante en este estudio es la presencia de **una tendencia negativa para la CNV para la condición NC** en el intervalo anterior a la presentación de los estímulos objetivo (Véase figuras 5.6 y 5.7). Durante los 700 ms antes del inicio de la diana, **los valores de amplitud de la CNV para la condición "NC" fueron estadísticamente diferentes de cero en el grupo control sano**. Esto apoya otros estudios en los que un mayor nivel de alerta (subjetivamente experimentado) se relaciona con una mayor amplitud de la CNV (Ikemi, 1988; Linssen et al., 2011). Los resultados encontrados para la CNV en la condición NC en nuestro estudio, podrían estar relacionados con **un nivel mínimo de alerta general orientado a la tarea** durante el experimento tal y como sugerido por ciertos estudios como el de Mento et al. (2013) y Galvao-Carmona et al. (2014). Por lo tanto, esta modulación no estaría estrictamente relacionada con el concepto de vigilancia o alerta tónica como ha sido estudiado por otros grupos agregando una tarea adicional a la tarea ANT (Roca et al., 2011; Martella et al., 2014).

Para esta misma modulación, debemos señalar que no se pudo replicar este mismo resultado para la CNV en la condición NC para el grupo patológico de estudio. La falta de modulación de la CNV en la NC para dicha población clínica, podría estar relacionado con el hecho de que, en algunos ensayos de la condición sin clave, se produce una buena respuesta atencional en el sujeto, mientras que en otros no, produciendo finalmente **una ausencia de modulación de la CNV y un claro impacto en los tiempos de reacción**; siendo estos más lentos que los del grupo control antes de la aplicación de la corrección de Fernandez-Duque y Black (2006). Futuros estudios deben profundizar en una posible explicación a este fenómeno. Una posible hipótesis a contrastar podría ser **comprobar si dicha población clínica presenta un nivel atencional endógeno más elevado de por sí** y su posible repercusión en los estadios iniciales de procesamiento sensorial en dicha población clínica (Mayer et al, 2013; Rubia K, et al 2018).

Otra diferencia destacable del componente CNV en el estudio de Hasler et al (2016) respecto del presente estudio, es la presencia de una amplitud mayor en las fases tempranas de la CNV y una menor amplitud en las fases más tardías de la misma para el grupo patológico respecto del grupo control. Este grupo de investigadores calificó el patrón invertido de la CNV que encontraron, como procesos preparatorios peculiares y característicos de dicha población clínica. Estos resultados no parecen haber sido refrendados en otros estudios de características similares (Ikemi, 1988; Linssen et al., 2011; Missonnier et al, 2013). La presencia de una positividad en las fases finales de la CNV para los pacientes en el estudio de

Hasler, bien podría estar producida por procesos psicológicos activados por esa muestra de pacientes en respuesta a su estrategia de respuesta para esa tarea en particular.

Por último, los cambios topográficos para la CNV presentes en el grupo patológico de nuestro estudio sugieren posibles alteraciones en la anatomía funcional de las diversas redes atencionales implicadas en la construcción de la CNV. En particular, estudios previos (Galvao-Carmona et al, 2014; Fuster, Bauer, Jervey, 1985; Damasio, 1995; Fuster, 2001) han evidenciado que diversas estructuras están implicadas en la construcción de los diferentes elementos que componen la CNV. Entre ellas podemos encontrar, la corteza premotora, corteza motora, áreas sensoriales posteriores y áreas frontales superiores y mediales entre otras. Esto se ha integrado como **la activación de la red fronto-parietal como factor principal para la generación del componente CNV**, indicando un esfuerzo atencional endógeno durante el periodo de dicho componente. En futuros estudios debería abordarse si las alteraciones topográficas y de amplitud pueden constituir marcadores sensibles del deterioro funcional en términos de sensibilidad y especificidad para esta patología.

6.4.2. Componente P1: similitudes en el procesamiento temprano de la información entre ambos grupos

De forma genérica podemos afirmar que los hallazgos encontrados para los componentes P1 y N1 producidos ante estímulos atendidos y no atendidos en la modalidad visual, muestran los mecanismos de selección atencional temprana que modulan la actividad neuronal en áreas de asociación extra-estriadas, incrementando la relación señal-ruido (Hillyard et al, 1984,1987). Estos mecanismos permiten proseguir con el procesamiento de los estímulos atendidos y atenúan el de los estímulos no atendidos. Por tanto, podemos decir que **los incrementos de amplitud de ambas ondas están asociados con el incremento de la relación señal-ruido**, en el caso del P1 en concreto, se asocia con una reducción de la entrada de los estímulos distractores, y el componente N1 con el incremento de la ganancia sensorial de los estímulos que aparecen en la región espacial atendida (Clark et al, 1995; Clark y Hillyard, 1996).

En cuanto a los resultados del componente P1 en la muestra estudiada, **no se encontraron resultados significativos en la amplitud ni en la latencia entre ambos grupos**. Esto puede sugerir un nivel de procesamiento temprano similar en ambos grupos, tal y como ha sido descrito anteriormente por otros grupos de investigadores (Hasler et al., 2016, Lundervold et al., Wiersema, Van Der Meere y Roeyers, 2009).

Por otro lado, Racer et al (2011) examinaron **la relación entre los síntomas psicopáticos en los adolescentes y el procesamiento temprano de los estímulos visuales**, y encontraron una reducción del componente P1 al aumentar la presencia de síntomas psicopáticos. En este sentido, tal y como se ha explicado en otros apartados de este trabajo, otro estudio controló los estados afectivos en pacientes adultos con TDAH y encontró que los pacientes con fluctuaciones afectivas tenían una puntuación menor en la red de alerta, lo cual estaba relacionado con la amplitud del componente P1 (Lundervold et al., 2011). En nuestro estudio

y dado que no se han producido diferencias para el componente P1 entre ambos grupos, se puede a priori descartar sintomatología psicopática en la muestra de estudio, al menos en algunos aspectos como la depresión que fueron evaluados particularmente.

Como conclusión, parece por tanto descartable los déficits localizados en las fases más tempranas del procesamiento de la información (P1), aunque no se debe olvidar que las alteraciones pueden no ser lo suficientemente robustas para manifestarse en la latencia y/o amplitud de este componente a pesar de estar produciéndose.

6.4.3. Componente N1: Los sujetos con TDAH podrían no beneficiarse de la presencia de claves

Respecto al componente N1, en el análisis de nuestra muestra se encontró **un efecto de grupo, con menores amplitudes presentes en el grupo patológico**. Este hecho puede ser interpretado como un proceso deficitario de los mecanismos de ganancia sensorial para dicho grupo. Por otra parte, sabemos que la amplitud del componente N1 aumenta con los procesos *de reorientación atencional* (Hillyard SA et al., 1984, 1995, Neuhaus et al., 2010). Por lo tanto, los resultados obtenidos en nuestro trabajo pueden ser interpretados como las dificultades presentes en los pacientes con TDAH para mejorar la ganancia sensorial de los estímulos imperativos o una peor reorientación a los estímulos respecto del grupo control.

En el primer caso, la aparente falta de una modulación en la CNV para la preparación sensorial ante la llegada del estímulo podría justificar la falta de modulación del componente N1 en la muestra TDAH. En el segundo caso, parece que la falta de seguimiento de las claves centrales y espaciales en general por parte de los pacientes TDAH podría estar haciendo que se tuvieran que reorientar en todos los casos (NC, CC y SC) mostrando valores equivalentes de amplitud para el componente.

Sin embargo, cabe señalar que **algunos estudios han encontrado una ausencia de alteración de las amplitudes de los componentes P1 y N1**, sugiriendo que los procesos atencionales corticales tempranos parecen estar preservados en dicha población (López et al, 2006). En este sentido, el estudio de Hasler et al. (2016) **no reportó diferencias entre grupos en la amplitud N1**. Uno de los posibles motivos para este resultado puede deberse a que la muestra estudiada en dicho estudio no mostró ninguna diferencia en relación a las medidas conductuales obtenidas tras la ejecución del paradigma ANT tal y como se ha mencionado en apartados anteriores. En este sentido, la muestra de sujetos adultos con diagnóstico de TDAH estudiada por el grupo de Hasler podría no mostrar ningún tipo de déficit atencional, lo que evidentemente estaría relacionado con la ausencia de diferencias en la amplitud del componente N1 entre los grupos encontrado en dicho estudio. Sin embargo, los sujetos adultos diagnosticados con TDAH estudiados en la presente tesis doctoral, si mostraron un enlentecimiento generalizado en los tiempos de reacción estadísticamente significativos en relación al grupo control sano, lo que pone de manifiesto que la muestra analizada en este

trabajo podría presentar un déficit atencional, lo cual podría estar relacionado con los resultados encontrados en la amplitud del componente N1 mencionados.

Otro de los resultados relevantes en el componente N1 fue la presencia de un **efecto intragrupo para la latencia del N1** dentro del propio grupo control (véase apartado de resultados 5.6) y este resultado no se replicó en el caso del grupo patológico. A modo de ejemplo, si la clave proporcionaba más información, como en la condición SC, la latencia de N1 dentro del grupo de controles sanos se reducía en comparación con la condición de NC, y esto no ocurrió en el grupo TDAH. Este tipo de reducción de la latencia del componente ha sido observada en estudios anteriores en sujetos sanos, y refleja que los componentes tempranos del procesamiento de la información pueden ser modulados no sólo en función de la amplitud sino también en la latencia (Wright MJ et al, 1995). Es posible que la modulación combinada de latencia y amplitud muestre procesos de ganancia sensorial que además pueden ser reclutados en un tiempo más breve por una mejor sincronía de los procesos implicados.

En el caso particular de evidencias sobre la latencia del componente N1 en TDAH, Snyder et al en 2012 mostraron un aumento de la latencia de N1, así como una menor variabilidad en la latencia y la amplitud del componente, en un grupo de estos pacientes. Los autores del estudio sugirieron que este grupo de pacientes no podían beneficiarse tanto como el grupo de control de la información adicional proporcionada por las claves. Los resultados encontrados en este trabajo parecen sugerir el mismo fenómeno para la muestra de adultos diagnosticados con TDAH estudiados en la presente tesis doctoral.

Finalmente señalar que los resultados del componente N1 en nuestra muestra, no parecen ser del todo concluyentes y nuevos estudios en dicha área serían necesarios. Sin embargo, cabe señalar que sí existen diferencias entre el grupo control y el patológico en la muestra estudiada, lo que en cualquier caso sugiere la existencia de algún compromisomínimo para dicho componente en dicha población.

6.4.4. Componente P3: ausencia de modulación según la congruencia de los estímulos en el grupo TDAH

El análisis del componente P3 entre las diversas condiciones para el grupo control sano, mostró una **amplitud mayor para los estímulos diana congruentes** comparado con los incongruentes. En estudios anteriores, se obtuvieron amplitudes reducidas para P3 en la condición incongruente del paradigma ANT, así como amplitudes mayores en las condiciones congruentes (Neuhaus et al, 2010, Hasler et al, 2016). Parece, por tanto, que el componente P3 de algún modo podría estar relacionado con los procesos de **inhibición de respuesta** y la **resolución de conflictos en la condición incongruente**, y que se mostrarían como una reducción de la amplitud probablemente debido a la falta de sincronía entre los diversos procesos psicológicos presentes en la latencia aproximada del pico del componente P3 (Vázquez-Marrufo et al, 2013).

Esta diferencia entre las condiciones congruentes e incongruentes para este componente no fue observada para el grupo con TDAH. En particular, la amplitud de las diferentes condiciones para el grupo patológico fue muy similar entre ellas. Si asumimos que una reducción de la amplitud del componente puede estar revelando la falta de sincronía entre los diversos procesos psicológicos que operan en esa latencia, una interpretación plausible de los resultados del grupo TDAH sería que en términos generales, todas las condiciones experimentales resultan más difíciles para este grupo dado que no sigue las claves que se le proporcionan y por tanto tiene que realizar un proceso inespecífico y menos óptimo con todos los estímulos imperativos sea cual sea su clave previa.

La falta de una diferencia entre las amplitudes para los estímulos congruentes e incongruentes en el grupo con TDAH no permiten descartar que no se estén produciendo déficit en mecanismos como la **inhibición de respuesta** y la **resolución de conflictos en la condición incongruente**, tal y como sugerido por varios autores en estudios previos (Martínez-Selva, 1995; Polich, 1987; Hagen et al, 2006; Neuhaus et al, 2010). En este sentido, la reducción de amplitud en este componente estaría indicando un peor funcionamiento del sistema ejecutivo frontal (Neuhaus et al., 2010; Vázquez-Marrufo et al., 2014) lo que podría estar relacionado con la presencia de un espesor cortical reducido encontrado en pacientes con TDAH en estudios previos en zonas frontales (Shaw et al., 2007; Westlye et al., 2011).

En suma, el componente P3 indica una dificultad general en el procesamiento de la información para estos pacientes a niveles centrales. No es posible distinguir a la luz de los resultados de nuestro experimento qué procesos en particular parecen estar afectados pero podemos indicar que es muy posible que varios de ellos (inhibición de respuesta, resolución de conflictos, actualización de la memoria de trabajo, etc.) pero no podemos olvidar que además el problema podría no radicar en los procesos cognitivos más avanzados en el procesamiento de la información sino también en mecanismos previos que alimentan a estos últimos como la ganancia sensorial que comentamos en el apartado del componente N1.

6.5. Descripción de los aspectos esenciales del patrón alterado en los pacientes con TDAH de nuestro estudio

Gracias a la perspectiva global que nos proporciona el uso del paradigma del ANT donde podemos seguir la evolución de la llegada de una clave de aviso, su posterior intervalo de expectativa y finalmente la aparición del estímulo imperativo, podemos establecer un patrón de funcionamiento de estos pacientes en tareas atencionales visuales espaciales y selectivas. También la ausencia en algunos casos de claves (no cue) y la necesidad de una respuesta ante la aparición súbita de los estímulos imperativos permite completar el citado patrón.

Tomando en consideración, los valores de las respuestas conductuales, la CNV, los componentes tempranos (P1 y N1) y el componente P3, se puede afirmar que:

1. Los pacientes con TDAH no muestran una atención tónica sostenida claramente visible en su registro del EEG y esto podría indicar que les cuesta mantener su atención durante la realización del experimento y por ende en general en el desarrollo de tareas cognitivas.
2. El uso de las claves centrales y espaciales es poco aprovechado, probablemente porque su utilización es difícil de mantener para estos pacientes, lo que es indicado por la ausencia de la construcción de una expectativa (trazado de la CNV).
3. La falta de una buena ejecución en esta tarea atencional específica no parece radicar en los procesos selectivos desarrollados por el componente P1
4. Sin embargo, en el siguiente paso del procesamiento de la información (N1) empiezan a producirse diferencias entre los dos grupos lo que podría indicar un déficit en el procesamiento de la información atendida, bien en el proceso en sí mismo o como producto de una deficitaria preactivación de los mismos.
5. Por último, un complejo proceso central que de nuevo puede estar afectado bien por la entrada no adecuada de la información atendida en niveles anteriores del procesamiento (N1) como por los propios procesos centrales (sistema ejecutivo frontal entre otros posibles).

En suma, los pacientes con TDAH, muestran alteraciones de su función cerebral que probablemente estarán relacionadas con su déficit comportamental. En particular, parecen estar afectados procesos propios del procesamiento de la información como del seguimiento adecuado de claves exógenas.

6.6. Análisis de las correlaciones entre variables estudiadas

Tal y como se ha mencionado en el apartado de resultados, el coeficiente de correlación de Pearson **no mostró correlación significativa entre las medidas conductuales, psicológicas y electrofisiológicas**, y tampoco se detectaron otras correlaciones significativas entre las demás variables estudiadas.

En cuanto a las medidas psicofisiológicas, la **prueba de rangos de Spearman** mostró una correlación significativa entre la latencia total **de componente P1** y la puntuación obtenida para *Impulsividad* de la escala ADHD-SB y con el propio *factor de Impulsividad* de la misma escala. Por último, la **amplitud general de N1** mostró una correlación significativa con el factor de Impulsividad de la escala ADHD-SB. Estos resultados sugieren que el factor de impulsividad medido con la escala ADHD-SB puede tener algún tipo de relación con estadios tempranos del procesamiento de la información, representados por los componentes P1 y N1. Estos resultados, aunque inesperados, son coherentes con la bibliografía existente en diversas patologías sobre estudios previos que han estudiado otras poblaciones clínicas y han encontrado **relaciones entre la amplitud de P1 y los síntomas de impulsividad**. En este sentido, en un estudio llevado a cabo por Ribeiro et al 2015, los niños y adolescentes con neurofibromatosis de tipo 1, mostraron un control de impulsos alterado, niveles reducidos de GABA en la corteza frontal medial y correlatos electrofisiológicos reducidos de procesamiento visual temprano (P1 parieto-occipital) y control inhibitorio (P3 frontal).

De forma adicional, en el trabajo de Lijffijt et al 2015, la conducta impulsiva se correlacionó significativamente con la intensidad-sensibilidad de los complejos N1 y P1-N1 en el trastorno bipolar pero no en los controles. Estos datos sugieren que la conducta impulsiva, rasgo clave en el trastorno bipolar, se relaciona con la atenuación exagerada de respuestas a estímulos intensos.

Finalmente señalar que en cuanto al componente P1 en la muestra estudiada, **no se encontraron resultados significativos en la amplitud ni en la latencia entre ambos grupos**, que fue interpretado como un nivel de procesamiento temprano similar en ambos grupos, tal y como ha sido descrito anteriormente por otros equipos de investigadores (Hasler et al., 2016, Lundervold et al; Wiersema, Van Der Meere y Roeyers, 2009). Sin embargo el hecho de que se descubriera una **relación entre la amplitud de P1 y los síntomas de impulsividad**, nos hace pensar en la posibilidad de que realmente exista una autorregulación deteriorada en dicha población tal y como han sugerido Ribeiro et al 2015 en otros grupos clínicos.

6.7. Limitaciones e investigaciones futuras

El presente proyecto apoya la hipótesis de que el paradigma ANT puede ser utilizado con el objetivo de estudiar las alteraciones cognitivas de adultos con TDAH. Existen, sin embargo, tres limitaciones importantes en nuestro trabajo que pasamos a desglosar a continuación y que deberán ser tenidas en cuenta:

➤ ***Los sujetos con diagnóstico de TDAH fueron evaluados en Alemania y los sujetos controles en España.***

Hasta nuestro conocimiento, no ha sido demostrado anteriormente si una nacionalidad diferente puede tener algún impacto en el rendimiento atencional, tanto en sujetos sanos, como patológicos. La decisión fue tomada en base a las dificultades y limitaciones derivadas del propio acceso y selección de la muestra tan específica utilizada. No obstante, ambos grupos estaban compuestos por adultos caucásicos europeos y el paradigma atencional seleccionado no presenta sesgos culturales o lingüísticos conocidos. Asimismo, el nivel educativo de ambos grupos fue similar, como puede observarse en el apartado de resultados.

➤ ***Los sujetos con diagnóstico de TDAH fueron diagnosticados e incluidos en la muestra únicamente en el caso del TDAH de subtipo combinado.***

Algunos estudios previos sugieren que no existen diferencias en el rendimiento cognitivo entre el TDAH de tipo inatento y el combinado (Oberlin et al., 2005). Incluso se ha sugerido recientemente eliminar los subtipos reflejados en los actuales manuales diagnósticos (Willcutt et al. 2012 y Snyder et al. 2015). Por tanto, los resultados encontrados pueden ser extrapolables al subtipo inatento e incluso a todo el trastorno al completo.

➤ ***Investigaciones futuras orientadas al análisis de los mecanismos de orientación y alerta,*** deben tener en cuenta el intervalo comprendido entre la presentación de la clave y el estímulo objetivo, el cual es muy variable entre los distintos estudios que han usado el paradigma, a pesar de que dicho intervalo es donde los procesos de orientación, preparación y expectativa tienen lugar en la ejecución del paradigma ANT. Asimismo, los resultados de esta tesis doctoral y de trabajos previos sugieren que el análisis de la amplitud y la topografía de la CNV puede ser una herramienta útil para el estudio de las bases neurales de los mecanismos atencionales subyacentes a la ejecución del paradigma ANT.

7. Conclusiones del trabajo

- En el presente trabajo de investigación se observó **una ralentización conductual generalizada para el grupo de pacientes** adultos con TDAH sin tratamiento farmacológico, así como una **peor precisión de las respuestas en las condiciones de alerta y orientación de la tarea**.
- Los **mecanismos de alerta y orientación atencional parecen estar alterados** en los pacientes adultos con diagnóstico de TDAH. Los **menores valores de amplitud de la CNV**, así como **los cambios topográficos** evidenciados en el análisis de nuestra muestra del presente trabajo, sugieren la presencia de dificultades relacionados con los mecanismos de expectativa atencional en el ser humano, así como su relación con la preparación neuronal cortical de determinadas áreas para realizar un procesamiento más eficaz, apoyando la hipótesis de que los procesos de preparación motora y sensorial podrían estar alterados en adultos diagnosticados con TDAH.
- Dichas **características de la CNV** descritas anteriormente podrían constituir un claro **indicador fisiológico de la presencia de déficit atencional** en dicha población clínica en etapa adulta.
- En cuanto a los resultados del **componente P1** en la muestra estudiada, **no se encontraron resultados significativos en la amplitud ni en la latencia** entre ambos grupos. Esto puede sugerir un nivel de procesamiento temprano similar en ambos grupos, es decir la **no afectación de áreas sensoriales primarias en dicha población clínica**, tal y como ha sido descrito anteriormente por otros grupos de investigadores.
- La **reducción general de la amplitud del componente N1** para el grupo de TDAH y la **ausencia de modulación de la latencia** del mismo componente a través de las condiciones de clave, sugieren una alteración en el procesamiento de la información en **etapas tempranas del procesamiento** visual o un proceso deficitario de los mecanismos de ganancia sensorial en dicha población clínica en etapa adulta.
- La **menor amplitud del componente P3** para el grupo de TDAH junto a las diferencias de las respuestas conductuales entre ambos grupos podría poner de manifiesto la presencia de diferentes alteraciones a nivel de los mecanismos responsables de la inhibición de respuesta y de resolución de conflicto o posiblemente pueda constituir el resultado de una asincronía en la simultaneidad de diferentes procesos indexados por este componente en la población estudiada.

- La utilización del **paradigma ANT junto con los potenciales evocados** parece constituir **una herramienta útil** para estudiar mecanismos sutiles en el procesamiento de la información, así como los procesos atencionales en la población clínica adulta con TDAH.

8. Bibliografía

Adler L, Spencer T, West SA, Allen AJ, Heiligenstein J, et al. Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 30-5.

Adolfsson S, Sørensen L, Lundervold AJ: The attention network test: a characteristic pattern of deficits in children with ADHD. *Behavioral and Brain Functions*, 4(1), 1.

Alderson RM, Rapport MD, Kofler MJ: Attention-deficit/hyperactivity disorder and behavioral inhibition: a meta-analytic review of the stop-signal paradigm. *J Abnorm Child Psychol*. 2007 Oct;35(5):745-58. Epub 2007 Aug 1

American Psychiatric Association. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, texto revisado. 4 ed. Barcelona: Masson; 2000

Antrop I, Stock P, Verte S, Wiersema JR, Baeyens D, and Roeyers H. ADHD and delay aversion: The influence of non- temporal stimulation on choice for delayed rewards. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(11): 1152-1158, 2006. Bitsakou et al, 2009

Asghari V., Sanyal, S., Buchwaldt, S., Paterson, A., Jovanovic, V., & Van Tol, H. H. (1995). Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *Journal of neurochemistry*, 65(3), 1157-1165.

Badre D, Wagner AD (2004) Selection, integration, and conflict monitoring; assessing the nature and generality of prefrontal cognitive control mechanisms. *Neuron* 41: 473–487.

Balint S, Czobor P, Mészáros A, Simon V, Bitter I: Neuropsychological impairments in adult attention deficit hyperactivity disorder: a literature review *Psychiatr Hung*. 2008;23(5):324-35.

Banaschewski T, Ruppert S, Tannock R, Albrecht B, Becker A, Uebel H, et al. Colour perception in ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(6): 568-572, 2006. Boonstra et al., 2005 Nigg et al, 2005

Banaschewski T., Brandeis, D., Heinrich, H., Albrecht, B., Brunner, E., & Rothenberger, A. (2003). Association of ADHD and conduct disorder—brain electrical evidence for the existence of a distinct subtype. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(3), 356-376.

Barkley RA (2010) Differential diagnosis of adults with ADHD: the role of executive function and self-regulation. *J Clin Psychiatry* 71: e17.

Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics* 2003; 111: 97-109. 47.

Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K: The persistence of attention-deficit / hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnormal Psychology* 2002; 111: 279-89.

Barkley RA, Murphy KR, Fischer M. ADHD in adults: what the science says. New York: Guilford Press; 2008.

Barkley RA, Murphy KR, Kwasnik D. Motor vehicle driving competencies and risks in teens and young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1996; 98: 1089-95. 21.

Barkley RA, Murphy KR. Attention-deficit hyperactivity disorder: a clinical workbook. 2 ed. New York: Guilford Press; 1998.

Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997; 121:65–94.

Barkley RA: Differential diagnosis of adults with ADHD: the role of executive function and self-regulation. *J Clin Psychiatry* 2010, 71(7): e17.

Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. San Antonio, TX, 78204-72498.

Benedict RH, Zivadinov R (2011) Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 7 (6): 332-342.

Bertelson, P. (1967). Time course of preparation. *Quarterly Journal of Experimental Psychophysic.* 4, 233-236.

Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366: 237-48.

Biederman J, Monuteaux M, Seidman L, Doyle AE, Mick E, Wilens T, et al. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72: 757–66

Biederman J, Petty C, Fried R, Fontanella J, Doyle A, Seidman L, Faraone SV (2006) Impact of psychometrically defined deficits of executive functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 163:1730–1738.

Biederman J, Petty CR, Fried R, Doyle AE, Spencer T, Seidman LJ, et al Stability of executive function deficits into young adult years: a prospective longitudinal follow-up study of grown up males with ADHD. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 129–36

Biederman J. Pharmacotherapy for attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD) decreases the risk for substance abuse: findings from a longitudinal follow-up of youths with and without ADHD. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 1): 3-8

Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S. V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *American journal of psychiatry*, 157(5), 816-818.

Bledowski C, Prvulovic D, Goebel R, Zanella FE, Linden DE. Attentional systems in target and distractor processing: a combined ERP and fMRI study. *Neuroimage*. 2004;22(2): 530-40.

Boonstra AM, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK: Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychol Med* 2005, 35(8):1097-1108.

Booth E, Carlson C, Tucker D: Performance on a neurocognitive measure of alerting differentiates ADHD combined and inattentive subtypes: A preliminary report *Archives of Clinical Neuropsychology* 22 (2007) 423–432

Booth JE, Carlson CL, Tucker DM. Performance on a neurocognitive measures of alerting differentiates ADHD combined an inattentive subtypes: a preliminary report. *Arch Clin Neuropsychol* 2007; 22: 423-432.

Bukstein OG. Clinical practice guidelines for attention-deficit/ hyperactivity disorder: a review. *Postgrad Med* 2010; 122: 69-77.

Bush G, Luu P, Posner MI (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 215-22

Bush G: Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention networks. *Neuropsychopharmacology* 2010, 35:278-300.

Callejas, A., Lupianez, J., Funes, M. J., & Tudela, P. (2005). Modulations among the alerting, orienting and executive control networks. *Experimental Brain Research*, 167(1), 27-37.

Carretie-Aranguena L, Iglesias-Dorado J. *Psicofisiología: Fundamentos metodológicos*. Madrid: Pirámide; 1997.

Cassidy SM, Robertson IH, O'Connell RG (2012) Retest reliability of event-related potentials: Evidence from a variety of paradigms. *Psychophysiology* 49(5):659–664.

Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Medical Association*, 288(14): 1740-1748, 2002.

Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, et al. Cingulate-precuneus interactions: A new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 63(3): 332-337, 2008.

Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Rev Neurosci* 2002; 3:617–28.

Castellanos, F. X., Margulies, D. S., Kelly, C., Uddin, L. Q., Ghaffari, M., Kirsch, A., . . . Biswal, B. (2008). Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 63(3), 332-337.

Chiaravalloti ND, DeLuca J (2008) Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7 (12): 1139-1151.

Chica AB, Thiebaut de Schotten M, Toba M, Malhotra P, Lupiáñez J, Bartolomeo P. Attention networks and their interactions after right-hemisphere damage. *Cortex*. 2012 Jun; 48(6):654-63. doi: 10.1016/j.cortex.2011.01.009. Epub 2011 Feb 3.

Chica, A. B., de Schotten, M. T., Toba, M., Malhotra, P., Lupiáñez, J., & Bartolomeo, P. (2012). Attention networks and their interactions after right-hemisphere damage. *Cortex*, 48(6), 654-663.

Colmenero JM, Catena A y Fuentes LJ (2001). Atención: una revisión sobre las redes atencionales del cerebro. *Anales de Psicología*, 17(1), 45-67.

Combaz A, Chatelle C, Robben A, Vanhoof G, Goeleven A, et al. (2013) A Comparison of Two Spelling Brain-Computer Interfaces Based on Visual P3 and SSVEP in Locked-In Syndrome. *PLoS ONE* 8(9): e73691. doi: 10.1371/journal.pone.0073691

Corbetta, M; Kincade, JM; Ollinger, JM; McAvoy, MP; Shulman, GL. (2000). Orienting attention in time: behavioural and neuroanatomical correlates of human attentional orienting and alerting. *Nature Neuroscience*. 3 (3), 292-297.

Coull JT, Walsh V, Frith CD, Nobre AC. Distinct neural substrates for visual search amongst spatial versus temporal distractors. *Cog Brain Res* 2003; 17:368–79.

Coull JT. fMRI studies of temporal attention: allocating attention within, or towards, time. *Cog Brain Res* 2004; 21:216–26.

Coull, J. T; Nobre, A. C; Frith, C. D. (2001). The noradrenergic alpha2 agonist clonidine modulates behavioural and neuroanatomical correlates of human attentional orienting and alerting. *Cerebral Cortex*. 11(1), 73-84.

Crivelli L, Farez MF, González CD, Fiol M, Amengual A, et al. (2012) Alerting network dysfunction in early multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 18 (4): 757-763.

Cross-Villasana F, Finke K, Hennig-Fast K, Kilian B, Wiegand I, Müller HJ, Möller HJ, Töllner T: The Speed of Visual Attention and Motor-Response Decisions in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2015 Jul 15;78(2):107-15. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.01.016. Epub 2015 Feb 7

Cubillo A, Halari R, Ecker C, Giampietro V, Taylor E, Rubia K: Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching. *J Psychiatr Res*. 2010 Jul;44(10):629-39. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.11.016. Epub 2010 Jan 13.

Cubillo Ana, Rozmin Halari, Anna Smith, Eric Taylor and Katya Rubia: A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention *CORTEX* 48(2012) 194-215

Dalen L, Sonuga-Barke EJ, Hall M, and Remington B. Inhibitory deficits, delay aversion and preschool AD/HD: Implications for the dual pathway model. *Neural Plasticity*, 11(1e2): 1e11, 2004.

Daviss WB, Bentivoglio P, Racusin R, Brown KM, Bostic JQ, Wiley L. Bupropion sustained release in adolescents with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 307-14.

De Graaf R, Kessler RC, Fayyad J, Ten Have M, Alonso J, Angermeyer M, et al. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *J Occup Environ Med* 2008; 65: 835-42. 5.

DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICAMUNDIAL Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013)

DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Feb;19(2):136-43. PubMed [PMID: 14758579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14758579/)

Di Russo F, Martinez A, Hillyard SA. Source analysis of event-related cortical activity during visuo-spatial attention. *Cereb Cortex*. 2003;13(5):486-99.

Dockstader C, Gaetz W, Cheyne D, Wang F, Castellanos FX, Tannock R: MEG event-related desynchronization and synchronization deficits during basic somatosensory processing in individuals with ADHD. *Behav Brain Funct* 2008, 4:8.

Dodd, M.D. & Pratt, J. *Psychological Research* (2007) 71: 576. <https://doi.org/10.1007/s00426-006-0048-4>

Doehnert M, Brandeis D, Schneider G, Drechsler R, Steinhausen H: A neurophysiological marker of impaired preparation in an 11-year follow-up study of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 54:3 (2013), pp 260–270

Doehnert M; Brandeis D; Schneider G; Drechsler R and Steinhausen H: A neurophysiological marker of impaired preparation in an 11-year follow-up study of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 54:3 (2013), pp 260–270

Donchin E, Coles MG. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci.* 1988; 11:357-74.

Döpfner, M., Lehmkuhl, G. & Steinhausen, H.-C. (2006). *Kinder-Diagnostik-System (KIDS), Band 1: Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörungen (ADHS)*. Göttingen: Hogrefe.

Doyle AE: Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 Suppl 8:21-6.

Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fisher C, Michie PT, et al. (2009) Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol* 120(11)

Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, and Bullmore E. Structural brain change in Attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 8: 51e58, 2008.

Epstein J, Johnson D, Conners K. *Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV*. North Towanda: Multi-Health Systems; 1999

Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & psychophysics*, 16(1), 143-149.

Fair DA, Posner J, Nagel BJ, Bathula D, Dias TGC, Mills KL, et al. Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyper-activity disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 1084–91. Hampson et al., 2010

Fan J, Gu X, Guise KG, Liu X, Fossella J, Wang H, y col. (2009) Testing the behavioral interaction and integration of attentional networks. *Brain Cogn*; 70: 209-20

Fan J, Kolster R, Ghajar J, Suh M, Knight RT, Sarkar R, McCandliss BD. Response anticipation and response conflict: an event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci.* 2007 Feb 28;27(9):2272-82.

Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI. The activation of attentional networks. *Neuroimage* 2005; 26(2):471-9.

Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI (2002) Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci* 14 (3): 340-347.

Fan, J., McCandliss, B. D., Fossella, J., Flombaum, J. I., & Posner, M. I. (2005). The activation of attentional networks. *Neuroimage*, 26(2), 471-479.

Fan, J., McCandliss, B. D., Sommer, T., Raz, A., & Posner, M. I. (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of cognitive neuroscience*, 14(3), 340-347.

Faraone SV, Doyle AE. The nature and heritability of attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2001; 10: 299-316. 11.

Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 24-9.

Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 402-9. 6.

Fernández-Duque D, Posner MI (1997) Relating the mechanisms of orienting and alerting. *Neuropsychologia* 35(4): 477-486.

Fernandez-Duque, D., & Black, S. E. (2006). Attentional networks in normal aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 20(2), 133.

- Fisher, T.**, Aharon-Peretz, J., & Pratt, H. (2011). Dis-regulation of response inhibition in adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): an ERP study. *Clinical Neurophysiology*, 122(12), 2390-2399.
- Forssman L**, Bohlin G, Lundervold AJ, Taanila A, Heiervang E, Loo S, Jarvelin MR, Smalley S, **Moilanen I**, Rodriguez A: Independent contribution of cognitive functioning and social risk factors to symptoms of ADHD in two nordic populations-based cohorts. *Dev Neuropsychol* 2009,34(6):721-735.
- Fossella, J**; Sommer, T; Fan, J; Wu, Y; Swanson, JM; Pfaff, DW; Posner, MI. (2002). Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neuroscience*. 3 (1), 14.
- Friedrich, FJ**; Egly, R; Rafal, RD; Beck, D. (1998). Spatial attention deficits in humans: A comparison of superior parietal and temporo-parietal junction lesions. *Neuropsychology*. 12, 193-207.
- Friston, K.**, Josephs, O., Turner, R. Event-Related fMRI. (1997). *Human Brain Mapping*. 5. 243-248.
- Fuentes LJ**, Campoy G. The time course of alerting effect over orienting in the attention network test. *Exp Brain Res*. 2008 Mar;185(4):667-72. Epub 2007 Nov 8.
- Fuentes LJ**, Fernández PJ, Campoy G, Antequera MM, García-Sevilla J, Antúnez C. Attention network functioning in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(2):139-45. doi: 10.1159/000275672. Epub 2010 Feb 10.
- Fuentes, L. J.**, & Campoy, G. (2008). The time course of alerting effect over orienting in the attention network test. *Experimental Brain Research*, 185(4), 667-672.
- Gallay MN**, Jeanmonod D, Liu J, Morel A (2008) Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. *Brain Struct Funct* 212: 443–463.
- Galvao-Carmona A**, González-Rosa JJ, Hidalgo-Muñoz AR, Páramo D, Benítez ML, Izquierdo G and Vázquez-Marrufo M (2014) Disentangling the attention network test: behavioral, event related potentials, and neural source analyses. *Front.Hum. Neurosci.* 8:813. doi: 10.3389/fnhum.2014.00813
- Geier C** and Luna B. The maturation of incentive processing and cognitive control. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 93(3): 212e221, 2009. Giedd et al, 2001
- Goldstein S**. Continuity of ADHD in adulthood: hypothesis and theory meet reality. In Goldstein S, **Ellison AT**, eds. *Clinicians' guide to adult ADHD: assessment and intervention*. San Diego: Academic Press; 2002. p. 25-42. 17.
- Gomez CM**, Clark VP, Fan S, Luck SJ, Hillyard SA. Sources of attention-sensitive visual event-related potentials. *Brain Topogr.* 1994;7(1):41-51.
- González-Rosa J**, Vázquez M, Duque P, Vaquero E, Escera C, Borges M, Izquierdo G Gómez C. Differential cognitive impairment for diverse forms of multiple sclerosis. *BMC Neuroscience* 2006, 19, 7:39
- Grane VA**, Endestad T, Pinto AF, Solbakk AK: Attentional control and subjective executive function in treatment-naïve adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *PLoS One*. 2014 Dec 29;9(12):e115227. doi: 10.1371/journal.pone.0115227. eCollection 2014.
- Greene, D. J.**, Barnea, A., Herzberg, K., Rassis, A., Neta, M., Raz, A., & Zaidel, E. (2008). Measuring attention in the hemispheres: The lateralized attention network test (LANT). *Brain and cognition*, 66(1), 21-31.
- Greene, DJ**; Barnea, A; Herzberg, K; Rassis, A; Neta, M; Raz, A; Zaidel, E. (2008). Measuring attention in the hemispheres: the lateralized attention network test (LANT). *Brain and Cognition*. 66, 21-31.

Grünwald-Zuberbier, E., Grünwald, G., Rasche, A., & Netz, J. (1978). Contingent negative variation and alpha attenuation responses in children with different abilities to concentrate. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 44(1), 37-47.

Gupta R, Kar BR. Development of attentional processes in ADHD and normal children. *Progr Brain Res* 2009; 176: 259-276.

Habel LA, Cooper WO, Sox CM, Chan KA, Fireman BH, Arbogast PG, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA* 2011; 306: 2673-83.

Hagen GF, Gatherwright JR, Lopez BA, Polich J (2006) P3a from visual stimuli: task difficulty effects. *Int J Psychophysiol* 59(1):8–14.

Haitao Ge, Xuntao Yin, Junhai Xu, Yuchun Tang, Yan Han, Wenjian Xu, Zengchang Pang, Haiwei Meng, Shuwei Liu (2013). Fiber Pathways of Attention Subnetworks Revealed with Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) and Probabilistic Tractography. *PLoS One*. 2013 Nov 4;8(11): e78831

Hartwigsen G, Baumgaertner A, Price CJ, Koehnke M, Ulmer S, et al. (2010) Phonological decisions require both the left and right supramarginal gyri. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 16494–16499.

Hasler, R., Perroud, N., Meziane, H. B., Herrmann, F., Prada, P., Giannakopoulos, P., & Deiber, M.-P. (2016). Attention-related EEG markers in adult ADHD. *Neuropsychologia*, 87, 120-133.

Hatta T, Masui T, Ito Y, Ito E, Hasegawa Y, et al. (2004) Relation between the prefrontal cortex and cerebro-cerebellar functions: evidence from the results of stabilometrical indexes. *Appl Neuropsychol* 11: 153–160

Hermann CS, Neural correlates of performance monitoring in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2010; 11(2): 457_464

Herrmann CS, Knight RT. Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001;25(6):465-76.

Hervey AS, Epstein JN, Curry JF (2004) Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 8:485–503.

Hervey AS, Epstein JN, Curry JF: Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 8:485–503. (2004)

Hillis AE, Newhart M, Heidler J, Barker PB, Herskovits EH, et al. (2005) Anatomy of spatial attention: insights from perfusion imaging and hemispatial neglect in acute stroke. *J Neurosci* 25: 3161–3167.

Hillyard, S. A., & Magnum, G. R. (1987). Sensory gating as a physiological mechanism for visual selective attention. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* (40), 61-67.

Hillyard SA, Münte TF (1984) Selective attention to color and location: an analysis with event-related brain potentials. *Perception and Psychophysics*, 36: 185-98.

Hillyard SA, Mangun GR (1987) Sensory gating as a physiological mechanism for visual selective attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 40:61-7. 167

Hillyard SA, Mangun GR, Woldorff MG, Luck SJ (1995) Neural mechanisms mediating selective attention. En: Gazzaniga MS (Eds); *The cognitive neuroscience* (665-81). Cambridge, MA: MIT Press.

Hillyard SA, Anllo-Vento L (1998) Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95(3):781-7.

Hillyard SA, Vogel EK, Luck SJ (1998) Sensory gain control (amplification) as a mechanism of selective attention: electrophysiological and neuroimaging evidence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 29;353(1373):1257-70.

Holdnack, J. A., Moberg, P. J., Arnold, S. E., Gur, R. C., & Gur, R. E. (1995). Speed of processing and verbal learning deficits in adults diagnosed with attention deficit disorder. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 8(4), 282-292.

Horiguchi T, Ohta K, Nishikawa T. An MEG study of P300 activity during a color discrimination task 2: source localization study. *Brain Dev.* 2003;25(4):241-4.

Horn, W. (1962). Leistungsprüfsystem, LPS: Handanweisung für die Durchführung, Auswertung und Interpretation.

Ishigami Y, Klein RM. Repeated measurement of the components of attention using two versions of the Attention Network Test (ANT): stability, isolability, robustness, and reliability. *J Neurosci Methods.* 2010 Jun 30;190(1):117-28. doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.04.019. Epub 2010 May 8.

Johnson KA, Robertson IH, Barry E, Mulligan A, Daibhis A, Daly M, Watchorn A, Gill M, Bellgrove. Impaired conflict resolution and alerting in children with ADHD: evidence from the Attention Network Task (ANT). *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49: 1339-1347.

Kamradt JM, Ullsperger JM, Nikolas MA: Executive function assessment and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: tasks versus ratings on the Barkley deficits in executive functioning scale. *Psychol Assess.* 2014 Dec;26(4):1095-105. doi: 10.1037/pas0000006. Epub 2014 Jun 2.

Katz, L. J., Wood, D. S., Goldstein, G., Achenbach, R. C., & Geckle, M. (1998). The utility of neuropsychological tests in evaluation of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) versus depression in adults. *Assessment*, 5(1), 45-51.

Kelly A, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *Neuroimage* 2008; 39: 527–37.

Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 716-23

Kessler RC, Adler LA, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Faraone SV, et al. Patterns and predictors of attention-deficit/ hyperactivity disorder persistence into adulthood: results from the national comorbidity survey replication. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1442-51. 7.

Knight M y Mather M. Look out-it's your off-peak time of day! Time of day matters more for alerting than for orienting or executive attention. *Exp Aging Res.* 2013;39(3):305-21. doi: 10.1080/0361073X.2013.779197.

Konrad K and Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, 31(6)904e916, 2010.

Konrad K, Neufang S, Hanisch C, Fink GR, Herpertz-Dahlmann B. Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/ hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 643-651.

Konrad K, Neufang S, Thiel CM, Specht K, Hanisch C, Fan J, Herpertz-Bahlmann B, Fink GR: Development of attentional networks: an fMRI study with children and adults. *Neuroimage* 2005, 28(2):429-439.

Kooij JJ, Buitelaar JK, Van den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CA, Houdiamont PP. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med* 2005; 35: 817-27.

Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 67.

Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 67. 9.

Kratz O, Studer P, Malcherek S, Erbe K, Moll GH, Heinrich H. Attentional processes in children with ADHD: an event-related potential study using the attention network test. *Int J Psychophysiol* 2011; 81: 82-90.

Kratz, O., Studer, P., Malcherek, S., Erbe, K., Moll, G. H., & Heinrich, H. (2011). Attentional processes in children with ADHD: an event-related potential study using the attention network test. *International journal of Psychophysiology*, 81(2), 82-90.

Krain AL and Castellanos FX. Brain development and ADHD *Clinical Psychology Review*, 26(4): 433e444, 2006.

LaBerge, D. (1995). *Attentional processing: The brain's art of mindfulness*. Harvard University Press.

Lampe K, Konrad K, Kroener S, Fast K, Kunert HJ, Herpertz SC. Neuropsychological and behavioural disinhibition in adult ADHD compared to borderline personality disorder. *Psychol Med* 2007; 37: 1717-1729.

Levin FR, Evans SM, McDowell DM, Kleber HD. Methylphenidate treatment for cocaine abusers with adult attention deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 300-5. 51.

Lewis GW (1984) Temporal stability of multichannel, multimodal ERP recordings. *Int J Neurosci* 25(1-2):131-144.

Lundervold et al.: Attention Network Test in adults with ADHD - the impact of affective fluctuations. *Behavioral and Brain Functions* 2011 7:27.

Lundervold, A. J., Adolfsdottir, S., Halleland, H., Halmøy, A., Plessen, K., & Haavik, J. (2011). Attention Network Test in adults with ADHD-the impact of affective fluctuations. *Behavioral and Brain Functions*, 7(1), 1.

Macleod JW, Lawrence MA, McConnell MM, Eskes GA, Klein RM, Shore DI. Appraising the ANT: Psychometric and theoretical considerations of the Attention Network Test. *Neuropsychology*. 2010 Sep;24(5):637-51. doi: 10.1037/a0019803.

Macleod JW, Lawrence MA, McConnell MM, Eskes GA, Klein RM, Shore DI. Appraising the ANT: Psychometric and theoretical considerations of the Attention Network Test. *Neuropsychology*. 2010 Sep;24(5):637-51. doi: 10.1037/a0019803.

MacLeod, J. W., Lawrence, M. A., McConnell, M. M., Eskes, G. A., Klein, R. M., & Shore, D. I. (2010). Appraising the ANT: Psychometric and theoretical considerations of the Attention Network Test. *Neuropsychology*, 24(5), 637.

Makris N, Biederman J, Monuteaux MC, and Seidman LJ. Towards conceptualizing a neural systems-based anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Developmental Neuroscience*, 31(1e2): 36e49, 2009.

Makris N, Biederman J, Monuteaux MC, and Seidman LJ. Towards conceptualizing a neural systems-based anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Developmental Neuroscience*, 31(1e2): 36e49, 2009.Goel y Dolan, 2003

Manuzza S, Klein RG, Moulton JL: Persistence of attention-deficit/ hyperactivity disorder into adulthood: what have we learned from the prospective follow-up studies? *J Atten Disord* 2003; 7: 93-100.

Marchant BK, Reimherr FW, Halls C, Williams ED, Strong RE, Kondo D, et al. Long-term open-label response to atomoxetine in adult ADHD: influence of sex, emotional dysregulation, and double-blind response to atomoxetine. *Atten Defic Hyperact Disord* 2011; 3: 237-44.

Marchetta ND, Hurks PP, De Sonnevile LM, Krabbendam L, and Jolles J. Sustained and focused attention deficits in adult ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 11(6): 664e676, 2008.Martinussen et al, 2005

Marchetta ND, Hurks PP, Krabbendam L, Jolles J (2008) Interference control, working memory, concept shifting, and verbal fluency in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychology* 22:74–84.

Marchetta ND, Hurks PP, Krabbendam L, Jolles J (2008) Interference control, working memory, concept shifting, and verbal fluency in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychology* 22:74–84.

Marco R, Miranda A, Schlotz W, Melia A, Mulligan A, Muller U, et al. Delay and reward choice in ADHD: An experimental test of the role of delay aversion. *Neuropsychology*, 23(3): 367e380, 2009. Sagvolden et al, 1998

Mariana Lazar, David M. Weinstein, Jay S. Tsuruda, Khader M. Hasan, Konstantinos Arfanakis, M. Elizabeth Meyerand, Benham Badie, Howard A. Rowley, Victor Houghton, Aaron Field, and Andrew L. Alexander (2003). White Matter Tractography Using Diffusion Tensor Deflection. *Human Brain Mapping* 18:306 –321.

Martin D. Ohlmeier 2007. Effects of methylphenidate in ADHD adults on target evaluationprocessing reflected by event-related potentials

Martín-Arévalo E, Chica AB, Lupiáñez J. No single electrophysiological marker for facilitation and inhibition of return: A review.*Behav Brain Res*. 2016 Mar 1;300:1-10. doi: 10.1016/j.bbr.2015.11.030. Epub 2015 Nov 28.

Mas Casadevall Consenso multidisciplinar y en TDAH: niños, adolescentes y adultos. Documento presentado en el II Simposio Internacional sobre trastornos del espectro autista, 15 de junio de 2005.

Mattfeld A, Gabrieli J, Biederman J, Spencer T: Brain differences between persistent and remitted attention deficit hyperactivity disorder doi:10.1093/brain/awu137 *Brain* 2014

Mayer K, Wyckoff S, Strehl U, One Size Fits All? Slow Cortical Potentials Neurofeedback: A Review. *Journal of Attention Disorders*. 2013; 17(5) 393-409)

McConnell MM y Shore DI (2011) Mixing measures: testing an assumption of the Attention Network Test. *Atten Percept Psychophys* 73 (4): 1096-1107.

McEvoy LK, Pellouchoud E, Smith ME, Gevins A (2001) Neurophysiological signals of working memory in normal aging. *Cogn Brain Res* 11:363–376.

McEvoy LK, Smith ME, Gevins A (1998) Dynamic cortical networks of verbal and spatial working memory: effects of memory load and task practice. *Cereb Cortex* 8:563–574.

Mecklinger A, Maess B, Opitz B, Pfeifer E, Cheyne D, Weinberg H. A MEG analysis of the P300 in visual discrimination tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;108(1): 45-56.

Michael I. Posner and Mary K. Rothbart (2007). Research on Attention Networks as a Model for the Integration of Psychological Science. *Annu. Rev. Psychol*. 58:1–23

Miller M, Ho J, Hinshaw SP. Executive functions in girls with ADHD followed prospectively into young adulthood. *Neuropsychology* 2012; 26: 278–87

Missonnier P, Deiber MP, Gold G, Millet P, Gex-Fabry Pun M, Fazio-Costa L, Giannakopoulos P, Ibanez V (2006) Frontal theta event-related synchronization: comparison of directed attention and working memory load effects. *J Neural Transm* 113:1477–1486.

Missonnier P, Herrmann FR, Zanella A, Badan Ba M, Curtis L, Canovas D, Chantaine F, Richiardi J, Giannakopoulos P, Merlo MC (2012) Event-related potentials and changes of brain rhythmic oscillations during working memory activation in patients with first-episode psychosis. *J Psychiatry Neurosci* 37:95–105.

Missonnier P, Leonards U, Gold G, Palix J, Ibanez V, Giannakopoulos P (2003) A new electrophysiological index for working memory load in humans. *NeuroReport* 14:1451–1455.

Missonnier P, Herrmann, F. R., Richiardi, J., Rodriguez, C., Deiber, M.-P., Gold, G., & Giannakopoulos, P. (2012). Attention-related potentials allow for a highly accurate discrimination of mild cognitive impairment subtypes. *Neurodegenerative Diseases*, 12(2), 59-70.

Mort DJ, Malhotra P, Mannan SK, Rorden C, Pambakian A, et al. (2003) The anatomy of visual neglect. *Brain* 126: 1986–1997.

Mowinckel AM, Pedersen ML, Eilertsen E, Biele G: A meta-analysis of decision-making and attention in adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2015 May;19(5):355-67. doi: 10.1177/1087054714558872. Epub 2014 Dec 4.

Mulert C, Jager L, Schmitt R, Bussfeld P, Pogarell O, Moller HJ, et al. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage*. 2004;22(1):83-94.

Mullane JC, Corkum PV, Klein RM, McLaughlin EN, Lawrence MA. Alerting, orienting, and executive attention in children with ADHD. *J Atten Disord* 2011; 15: 310-320.

Murphy K, Barkley RA. Prevalence of DSM-IV symptoms of ADHD in adult licensed drivers: implications for clinical diagnosis. *J Atten Disord* 1996; 1: 147-61. 19.

Murphy KR, Barkley RA, Bush T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190: 147-57.

Nakao T, Radua J, Rubia K and Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD and the effects of stimulant medication: Voxel-based meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, in press.

Neuhaus Andres H, Carsten Urbanek, Carolin Opgen-Rhein, Eric Hahn, Thi Minh Tam Ta, Simone Koehler, Melanie Gross, Michael Dettling (2010). Event-related potentials associated with Attention Network Test. *International Journal of Psychophysiology*. 76: 72–79

Neuhaus, A. H., Urbanek, C., Opgen-Rhein, C., Hahn, E., Ta, T. M. T., Koehler, S., . . . Dettling, M. (2010). Event-related potentials associated with Attention Network Test. *International journal of Psychophysiology*, 76(2), 72-79.

- Nigg JT**, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1224–30
- Niogi, S.**, Mukherjee, P., Ghajar, J., & McCandliss, B. D. (2010). Individual differences in distinct components of attention are linked to anatomical variations in distinct white matter tracts. *Front Neuroanat*, 4(2).
- Nowak R**, Escera Mico C, Corral Lopez MJ, Barcelo Galindo F. Electroencefalografía y Potenciales Evocados. In Maestu-Unturbe F, Rios-Lago M, Cabestrero-Alonso R. *Neuroimagen: Técnicas y procesos cognitivos*. Barcelona: Elsevier Masson; 2007. pp: 155-171.
- Oberlin BR**, Alford JL, Marrocco RT. Normal attention orienting but abnormal stimulus alerting and conflict effect in combined subtype of ADHD. *Behav Brain Res* 2005; 165: 1-11.
- Oldfield RC** The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory *Neuropsychologia*, 9 (1971), pp. 97-113 Medline
- Omisade A**, Fisk JD, Klein RM, Schmidt M, Darvesh S, et al. (2012) Information Processing and Magnetic Resonance Imaging Indices of Brain Pathology in Multiple Sclerosis. *Int J MS care* 14: 84-91.
- Papeo L**, Longo MR, Feurra M, Haggard P (2010) The role of the right temporoparietal junction in intersensory conflict: detection or resolution? *Exp Brain Res* 206: 129–139.
- Paul F**. Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010 Jan;16(1):93-9. doi: 10.1177/1352458509350308. Epub 2009 Dec 7.
- Paul RH**, Beatty WW, Schneider R, Blanco C, Hames K (1998) Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 4 (5): 433-439.
- Petersen SE**, Posner MI. The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu Rev Neurosci*. 2012; 35:73-89. doi: 10.1146/annurev-neuro-062111-150525. Epub 2012 Apr 12.
- Petersen, S. E.**, & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual review of neuroscience*, 35, 73.
- Petersen, SE**; Robinson, DL; Morris, JD. (1987). Contributions of the pulvinar to visual spatial attention. *Neuropsychology*. 25, 97-105.
- Polanczyk G**, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6): 942–8.
- Polich J** (1986) P300 development from auditory stimuli. *Psychophysiology* 23(5):590–597.
- Polich J** (1987) Task difficulty, probability, and inter-stimulus interval as determinants of P300 from auditory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 68(4):311–320.
- Polich J**. Detection of change: event-related potential and fMRI findings. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2003.
- Posner, M. I.** (1980). Orienting of attention. *Quarterly journal of experimental psychology*, 32(1), 3-25.
- Posner, M. I.**, & Dehaene, S. (1994). Attentional networks. *Trends in neurosciences*, 17(2), 75-79.
- Posner, M. I.**, & Petersen, S. E. (1989). The attention system of the human brain. Retrieved from
- Posner, MI**, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990; 13: 25-42.
- Posner, MI**; Klein, R; Summers, J; Buggie, S. (1973). On the selection of signals. *Memory and Cognition*. 1, 2-12.
- Posner, MI**; Petersen, SE; Fox, PT; Raichle, ME. (1988). Localization of cognitive operations in the

- Posner, MI;** Rothbart, MK. (1991). Attentional mechanisms and conscious experience. Academic Press, 91-112.
- Prakash RS,** Snook EM, Lewis JM, Motl RW, Kramer AF (2008) Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 14 (9): 1250-1261.
- Quitkin F,** Klein DF. Two behavioral syndromes in young adults related to possible minimal brain dysfunction. *J Psychiatr Res* 1969; 7: 131-42.
- Racer, K. H.,** Gilbert, T. T., Luu, P., Felver-Gant, J., Abdullaev, Y., & Dishion, T. J. (2011). Attention network performance and psychopathic symptoms in early adolescence: An ERP study. *Journal of abnormal child psychology*, 39(7), 1001-1012.
- Rafal, R;** Henik; Smith, J. (1991). Extrageniculate contributions to reflex visual orienting in normal humans: A temporal hemifield advantage. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 3, 323-329.
- Ramos-Quiroga JA, Bosch-Munsó R, Castells-Cervelló X, Nogueira-Morais M, García-Giménez E, Casas M. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos: caracterización clínica y terapéutica. *Rev Neurol* 2006; 42: 600-6.
- Ramos-Quiroga JA,** Martínez Y, Bosch R, Nogueira M, Casas M. Tratamiento psicológico del TDAH en adultos. Barcelona: Mayo; 2008.
- Ramos-Quiroga JA,** Ribasés-Haro M, Bosch-Munsó R, Cormand-Rifà B, Casas M. Avances genéticos en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2007; 44 (Supl 3): S51-2.
- Ramos-Quiroga JA.** TDAH en adultos: factores genéticos, evaluación y tratamiento farmacológico. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2009. URL: <http://hdl.handle.net/10803/5585>.
- Riggs PD,** Hall SK, Mikulich-Gilbertson SK, Lohman M, Kayser A. A randomized controlled trial of pemoline for attention-deficit/hyperactivity disorder in substance-abusing adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 420-9. 50.
- Riggs PD,** Leon SL, Mikulich SK, Pottle LC. An open trial of bupropion for ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 1271-8.
- Roberts, KL;** Summerfield, AQ; Hall, DA. (2006). Presentation modality influences behavioral measures of alerting, orienting, and executive control. *Journal of the International Neuropsychological society*. 12 (4), 485-492.
- Roca, J.,** Castro, C., López-Ramón, M. F., & Lupiáñez, J. (2011). Measuring vigilance while assessing the functioning of the three attentional networks: The ANTI-Vigilance task. *Journal of neuroscience methods*, 198(2), 312-324.
- Rogers RL,** Basile LF, Papanicolaou AC, Bourbon TW, Eisenberg HM. Visual evoked magnetic fields reveal activity in the superior temporal sulcus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;86(5):344-7.
- Rohrbaugh, J. W.,** Syndulko, K., & Lindsley, D. B. (1976). Brain wave components of the contingent negative variation in humans. *Science*, 191(4231), 1055-1057.
- Rösler, M.,** Retz, W., Retz-Junginger, P., Thome, J., Supprian, T., Nissen, T., ...Trott, G. E. (2004). Instrumente zur Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. Selbstbeurteilungsskala (ADHS-FB) und Diagnosecheckliste (ADHS-DC). *Neuropsychiatrie*, 75, 888–895. doi:10.1007/s00115-003-1622-2
- Rösler, M.,** Retz, W., Retz-Junginger, P., Thome, J., Supprian, T., Nissen, T., Stieglitz, R.-D., Blocher, D., Hengesbach, G. & Trott, G. E. (2004). Instrumente zur Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-

/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter: Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB) und Diagnosecheckliste (ADHS-DC). *Der Nervenarzt*, 75, 888 – 895.

Rubia K (2018) Cognitive Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Its Clinical Translation. *Front. Hum. Neurosci.* 12: 100.doi: 10.3389/fnhum.2018.00100

Rubia K, Halari R, Cubillo A, Mohammad M, Scott S, and Brammer M. Disorder-specific inferior prefrontal hypofunction in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure conduct disorder during cognitive flexibility. *Human Brain Mapping*, 31(12):1823e1833, 2010a.

Rubia K, Smith A, Brammer M, and Taylor E. Performance of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on a test battery for impulsiveness. *Child Neuropsychology*, 30(2): 659e695, 2007a.Sargento et al., 2002

Rushworth MF, Behrens TE, Johansen-Berg H (2006) Connection patterns distinguish 3 regions of human parietal cortex. *Cereb Cortex* 16: 1418–1430.

Salomone S, Fleming GR, Bramham J, O'Connell RG, Robertson IH: Neuropsychological Deficits in Adult ADHD: Evidence for Differential Attentional Impairments, Deficient Executive Functions, and High Self-Reported Functional Impairments. *J Atten Disord.* 2016 Jan 14. pii: 1087054715623045.

Sagvolden T, Sergeant JA: Attention deficit/hyperactivity disorder-from brain dysfunctions to behaviour. *Behav Brain Res* 1998, 94:1-10.15. Castellanos FX, Sonuga-Barke EJS, Milham MP, **Tannock R**: Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci* 2006,10(3):117-123.

Schiff S, Bardi L, Basso D, Mapelli D (2011) Timing spatial conflict within the parietal cortex: a TMS study. *J Cogn Neurosci* 23: 3998–4007.

Schneider MF, Krick CM, Retz W, Henges G, Retz-Junginger P, Reith W, et al. Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults—a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Psychiatry Res* 2010; 183: 75–83. Schulz et al, 2005

Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002; 10: 286-94. 52.

Schwartz K, Verhaeghen P: ADHD and Stroop interference from age 9 to age 41 years: a meta-analysis of developmental effects. *Psychol Med.* 2008 Nov;38(11):1607-16. doi: 10.1017/S003329170700267X. Epub 2008 Jan 29.

Seidman LJ (2006) Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clin Psychol Rev* 26:466–485.

Seidman LJ (2006) Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clin Psychol Rev* 26:466–485.

Seidman LJ, Biederman J, Weber W, Hatch M, Faraone SV: Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 1998 Aug 15;44(4):260-8.

Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(49): 19649e19654, 2007.

Sklare DA, Lynn GE (1984) Latency of the P3 event-related potential: normative aspects and within-subject variability. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 59(5):420–424.

Snyder, A., Shpaner, M., Molholm, S., & Foxe, J. (2012). Visual object processing as a function of stimulus energy, retinal eccentricity and Gestalt configuration: a high-density electrical mapping study. *Neuroscience*, 221, 1-11.

Sobanski E. Psychiatric comorbidity in adults with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256 (Suppl): i26-31.

Soglberg MM, Mateer CA. Improving attention and managing attentional problems. Adapting rehabilitation techniques to adults with ADD. *Ann NY Acad Sci* 201; 931: 359-375.

Solanto MV, Marks DJ, Mitchell KJ, Wasserstein J, Kofman MD. Development of a new psychosocial treatment for adult ADHD. *J AttenDisord* 2008; 728-36.

Somoza EC, Winhusen TM, Bridge TP, Rotrosen JP, Vanderburg DG, Harrer JM, et al. An open-label pilot study of methylphenidate in the treatment of cocaine dependent patients with adult attention deficit/hyperactivity disorder. *J Addict Dis* 2004; 23: 77-92.

Sonuga-Barke E, Bitsakou P, and Thompson M. Beyond the dual pathway model: Evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(4): 345e355, 2010.

Sonuga-Barke EJ. Psychological heterogeneity in AD/HD – a dual pathway model of behavior and cognition. *Behav Brain Res* 2002; 130:29–36.

Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 456-63.

Spencer T, Biederman J, Wilens T. Nonstimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2004; 27: 373-83.

Stuss DT and Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychological Research*, 63(3e4): 289e298, 2000.

Tecce, J.J. (1972). "Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man". *Psychological Bulletin* 77 (2): 73–108. doi:10.1037/h0032177. PMID 4621420.

Terry, K.M., Valdes, L.A. y Neill, W.T. (1994). Does "inhibition of return" occur in discrimination tasks?. *Perception and Psychophysics*, 55, 279-286.

Tong, Y., Melara, R. D., & Rao, A. (2009). P2 enhancement from auditory discrimination training is associated with improved reaction times. *Brain research*, 1297, 80-88.

Troster AI, Woods SP, Fields JA, Lyons KE, Pahwa R, et al. (2002) Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebellothalamo- cortical pathophysiology? *Eur J Neurol* 9: 143–151.

Tzelepis A, Schubiner H, Warbasse LH. Differential diagnosis and psychiatric comorbidity patterns in adult attention deficit disorder. In Nadeau KG, ed. *A comprehensive guide to attention deficit disorder in adults: research, diagnosis and treatment*. New York: Brunner/Mazel;1995. p. 35-57.

Upadhyaya HP, Brady KT, Wang W. Bupropion SR in adolescents with comorbid ADHD and nicotine dependence: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 199-205.

Urbanek C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, Bock M, Dörr J, et al. (2010) Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler* 16 (1): 93-99.

Urbanek C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, Bock M, Dörr J, Hahn E, Neuhaus AH, Opgen-Rhein C, Ta TM, Herges K, Pfueller CF, Radbruch H, Wernecke KD, Ohlraun S, Zipp F, Dettling M,

Paul F. Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010 Jan;16(1):93-9. doi: 10.1177/1352458509350308. Epub 2009 Dec 7.

Urbanek C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, Bock M, Dörr J, Hahn E, Neuhaus AH, Opgen-Rhein C, Ta TM, Herges K, Pfueller CF, Radbruch H, Wernecke KD, Ohlraun S, Zipp F, Dettling M, Valko L, Schneider G, Doechnert M, Muller U, Brandeis D, Steinhausen HC, et al. Time processing in children and adults with ADHD. *Journal of Neural Transmission*, 117(10): 1213e1228, 2010. Willcutt et al, 2005

Van Dam NT, Sano M, Mitsis EM, Grossman HT, Gu X, Park Y, Hof PR, Fan J. Functional neural correlates of attentional deficits in amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One.* 2013;8(1): e54035. doi: 10.1371/journal.pone.0054035.

Van Dam NT, Sano M, Mitsis EM, Grossman HT, Gu X, Park Y, Hof PR, Fan J. Functional neural correlates of attentional deficits in amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One.* 2013;8(1): e54035. doi: 10.1371/journal.pone.0054035

Vázquez-Marrufo M, Benítez ML, Rodríguez-Gómez G, Galvao-Carmona A, Fernández-Del Olmo A, Vaquero- Casares E (2011). Afectación de las redes neurales atencionales durante el envejecimiento saludable. *Rev Neurol*; 52: 20-6.

Vázquez-Marrufo M, González-Rosa J, Vaquero-Casares E, Duque P, Borges M, Izquierdo G. Cognitive evoked potentials in remitting-relapsing and benign forms of multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2009 May 1-15; 48(9):453-8.

Vazquez-Marrufo M, Gonzalez-Rosa JJ, Galvao-Carmona A, Hidalgo-Muñoz A, Borges M, et al. (2013) Retest Reliability of Individual P3 Topography Assessed by High Density Electroencephalography. *PLoS ONE* 8(5): e62523. doi: 10.1371/journal.pone.0062523

Vázquez-Marrufo M, González-Rosa JJ, Galvao-Carmona A, Hidalgo-Muñoz A, Borges M, Peña JL, Izquierdo G. Retest reliability of individual p3 topography assessed by high density electroencephalography. *PLoS One.* 2013 May 1;8(5): e62523.

Vázquez-Marrufo M, Galvao-Carmona A, González-Rosa JJ, Hidalgo-Muñoz AR, Borges M, Ruiz-Peña JL, Izquierdo G. Neural correlates of alerting and orienting impairment in multiple sclerosis patients *PLoS One.* 2014 May 12;9(5): e97226. doi: 10.1371/journal.pone.0097226. eCollection 2014.

Vázquez-Marrufo, M., Galvao-Carmona, A., González-Rosa, J. J., Hidalgo-Muñoz, A. R., Borges, M., Ruiz-Peña, J. L., & Izquierdo, G. (2014). Neural correlates of alerting and orienting impairment in multiple sclerosis patients. *PloS one*, 9(5), e97226.

Vázquez-Marrufo, M., González-Rosa, J. J., Galvao-Carmona, A., Hidalgo-Muñoz, A., Borges, M., Peña, J. L. R., & Izquierdo, G. (2013). Retest reliability of individual p3 topography assessed by high density electroencephalography. *PloS one*, 8(5), e62523.

Walhovd KB, Fjell AM (2002) One-year test-retest reliability of auditory ERPs in young and old adults. *Int J Psychophysiol* 46(1):29–40.

Walsh BJ, Buonocore MH, Carter CS, Mangun GR (2011) Integrating conflict detection and attentional control mechanisms. *J Cogn Neurosci* 23: 2211–2221

Walter, W., Cooper, R., Aldridge, V., McCallum, W., & Winter, A. (1964). Contingent negative variation: an electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain. *Nature*, 203, 380-384.

Walter, W.G; Cooper, R.; Aldridge, V.J.; McCallum, W.C.; Winter, A.L. (1964). "Contingent Negative Variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain". *Nature* 203 (4943): 380–384.

Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 885-90

Wechsler D: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence Psychological Corporation; 1999.

Weiss G, Hechtman LT. Hyperactive children grown up: ADHD in children, adolescents, and adults. New York: Guilford Press; 1993.

Wender PH, Wolf LE, Wasserstein J. Adults with ADHD: an overview. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 931: 1-16.

Westlye LT, Grydeland H, Walhovd KB, Fjell AM. Associations between regional cortical thickness and attentional networks as measured by the attention network test. *Cereb Cortex*. 2011 Feb;21(2):345-56. doi: 10.1093/cercor/bhq101

Westlye LT, Grydeland H, Walhovd KB, Fjell AM. Associations between regional cortical thickness and attentional networks as measured by the attention network test. *Cereb Cortex*. 2011 Feb;21(2):345-56. doi: 10.1093/cercor/bhq101

Westlye, L. T., Grydeland, H., Walhovd, K. B., & Fjell, A. M. (2011). Associations between regional cortical thickness and attentional networks as measured by the attention network test. *Cerebral Cortex*, 21(2), 345-356.

Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 1279–84.

Wiersema, J., Van Der Meere, J., & Roeyers, H. (2009). ERP correlates of error monitoring in adult ADHD. *Journal of neural transmission*, 116(3), 371-379.

Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003; 111: 179-85.

Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP, Hudziak JJ, Rosenthal NE, Connor DF, et al. Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 793-801.

Wilens TE, Prince JB, Spencer T, Van Patten SL, Doyle R, Girard K, et al. An open trial of bupropion for the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 9-16.

Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Doyle R, Prince J, et al. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 282-8.

Willcutt E, Doyle A, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF: Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1336-46.

Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF (2005) Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 57:1336–1346.

Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF (2005) Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 57:1336–1346.

World Health Organization: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO 1992.

Wright, M. J., Geffen, G. M., & Geffen, L. B. (1995). Event related potentials during covert orientation of visual attention: effects of cue validity and directionality. *Biological Psychology*, 41(2), 183-202.

Yin X, Zhao L, Xu J, Evans AC, Fan L, Ge H, Tang Y, Khundrakpam B, Wang J, Liu S. Anatomical substrates of the alerting, orienting and executive control components of attention: focus on the posterior parietal lobe. *PLoS One*. 2012;7(11):e50590. doi: 10.1371/journal.pone.0050590. Epub 2012 Nov 30.

Young JL, Sarkis E, Qiao M, Wietecha L. Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 51-60.

Zametkin, A. J., Nordahl, T. E., Gross, M., King, A. C., Semple, W. E., Rumsey, J. Cohen, R. M. (1990). Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *New England Journal of Medicine*, 323(20), 1361-1366.

Zelazo PD and Muller U. Executive function in typical and atypical development. In Goswami U (Ed), *Handbook of Cognitive Development*. Oxford: Blackwell, 2002: 445e469.